

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1902-1903. — N° 78.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TUBE DIGESTIF ET DU FOIE

DANS LA

MALADIE DE BIERMER

Essai sur la nature et sur la pathogénie de cette affection

(Travail du laboratoire de la clinique de M. le Professeur BONDET)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 23 Décembre 1902

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Louis GUILLON

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE DE LYON

Né le 7 novembre 1877, à Chdteau-Larcher (Vienne)



LYON

IMPRIMERIE WALTENER & C^{ie}, SUCCESSIONS DE MOUGIN-RUSAND

3, Rue Stella, 3

1902

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TUBE DIGESTIF ET DU FOIE
DANS LA
MALADIE DE BIERMER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1902-1903. — N° 78.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TUBE DIGESTIF ET DU FOIE

DANS LA

MALADIE DE BIERMER

Essai sur la nature et sur la pathogénie de cette affection

(Travail du laboratoire de la clinique de M. le Professeur BONDET)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 23 Décembre 1902

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Louis GUILLON

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE DE LYON

Né le 7 novembre 1877, à Chdteau-Larcher (Vienne)



LYON

IMPRIMERIE WALTENER & C^{ie}, SUCCESSIONS DE MOUGIN-RUSAND

3, Rue Stella, 3

1902

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET.	DOYEN.
LACASSAGNE	ASSESEUR.
CROLAS.	QUESTEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales	BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	BARD.
Clinique ophtalmologique	PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JABOULAY.
Clinique des maladies mentales	FOCHIER.
Clinique des maladies des enfants	GAYET.
Physique médicale	GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique	PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie	WEILL.
Matière médicale et Botanique	MONOYER.
Parasitologie	HUGOUNENQ.
Anatomie	CAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie.	FLORENCE.
Physiologie.	LORTET.
Pathologie interne	TESTUT.
Pathologie externe.	RENAUT.
Pathologie et Thérapeutique générales	MORAT.
Anatomie pathologique	TEISSIER.
Médecine opératoire	AUGAGNEUR.
Médecine expérimentale et comparée.	MAYET.
Médecine légale	TRIPRIER.
Hygiène	POLLOSSON (M.)
Thérapeutique.	ARLOING.
Pharmacologie	LACASSAGNE.
	COURMONT (J.)
	SOULIER.
	CROLAS.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des femmes.	MM. POLLOSSON (A.) agrégé
Maladie des voies urinaires	CHANDELUX, —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.	LANNOIS, —
Propédeutique médicale	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale	ROLLET, —
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN, —
Anatomie pathologique	DEVIC, —
Physiologie.	DOYON, —
Accouchements	FABRE, —
Botanique	BEAUVISAGE, —

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
ROUX.	SIRAUD.	BÉRARD.	VILLARD.
COLLEL.	DURAND.	SAMBUC.	TIXIER.
BOYER.	PIG.	BORDIER.	FABRE.
BARRAL.	PAVIOT.	COURMONT (P.).	REGAUD.
MOREAU.	NOVÉ-JOSSERAND.	CHATIN.	CAUSSE, ch.
VALLAS.			

M. BEAUDUN, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. SOULIER, *Président*; M. ROQUE, *Assesseur*;
MM. SAMBUC et COURMONT (P.), *Agrégés*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES PARENTS, A MES AMIS

A MES MAÎTRES DE NANCY ET DE LYON

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. SOULIER

Professeur de Thérapeutique

Membre correspondant de l'Académie de Médecine

Médecin Honoraire des Hôpitaux

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Depuis les mémoires de Biermer, parus en 1868 et en 1872, un nombre considérable de travaux a vu le jour sur la question de l'anémie pernicieuse progressive. Cet état morbide était cependant connu avant Biermer : Andral en 1821, Piorry en 1840, le signalent. Addison, en 1855, décrit « une forme remarquable d'anémie se présentant sans cause déterminée ». Lebert, en 1858, découvre une « anémie essentielle », chez les femmes enceintes. Perroud, en 1865, dans le *Lyon Médical*, donne une description, sous le nom de polystéatose viscérale « d'une variété d'anasarque cachectique lié à une altération grasseuse du foie » et s'accompagnant d'un état anémique grave.

C'est alors que Biermer prononce pour la première fois, en 1868, le mot d'« anémie pernicieuse ». Puis il fait en 1872, à la Société Médicale du canton de Zurich, une communication sur une forme particulière d'anémie progressive qui s'accompagne d'habitude de dégénérescence grasseuse des voies circulatoires, et secon-

dairement d'hémorragie de la peau, de la rétine, du cerveau, de ses membranes et d'autres séreuses ».

A partir de ce moment, une nouvelle entité morbide est créée : la maladie de Biermer. Sans faire un historique complet de la question, nous indiquerons seulement ici les théories principales qui se sont succédées sur la nature et sur la pathogénie de l'anémie pernicieuse progressive.

De 1872 à 1875, un grand nombre d'observations est publié, mais seulement en Allemagne; sans doute parce que les travaux de Biermer étaient écrits en langue allemande; peut-être aussi parce que l'anémie pernicieuse serait plus fréquente en Suisse et en Allemagne que dans d'autres pays. Ce n'est que vers 1875, qu'apparaissent en France les premières observations d'anémie pernicieuse, des travaux de Labadie-Lagrave, de Trousseau, qui donne dans ses « Cliniques » (tome III) un tableau clinique complet de cette maladie.

On avait admis jusqu'à cette époque que l'anémie pernicieuse était une maladie spéciale, essentielle. Plusieurs états anémiques avaient été mis dans le cadre de cette maladie : les anémies symptomatiques, les anémies cachectiques, l'anémie splénique, l'anémie des femmes enceintes, les anémies de cause inconnue.

Puis l'idée d'entité morbide est discutée : Zoeller, dans sa thèse (1876) conclut que « l'anémie pernicieuse n'est pas une entité morbide ». Ricklin, en 1877, rejette l'expression d'anémie pernicieuse qui implique une idée d'essentialité.

La même année, M. le professeur Lépine publie dans

la *Revue de Médecine et de Chirurgie*, un travail dans lequel il rejette l'unité de l'anémie essentielle. Il n'y aurait pas, d'après lui, une anémie pernicieuse, mais un certain nombre d'états anémiques progressifs relevant de causes diverses :

L'anémie progressive splénique et médullaire.

L'anémie progressive gastro-intestinale.

L'anémie progressive gravidique.

Du cadre de la maladie de Biermer sont donc déjà exclues les anémies cachectiques, symptomatiques du cancer, de la tuberculose ou d'une intoxication quelconque. Bientôt des travaux de Müller, Banti, Pepper et Conheim prouvent que l'anémie progressive splénique et médullaire doit être considérée comme une pseudo-leucémie myélogène.

L'anémie progressive gravidique rentre-t-elle ou non dans le cadre de la maladie de Biermer? Batut en fait dans sa thèse (1879) une anémie distincte des autres anémies. Plus tard en 1895, Plicot démontre, dans sa thèse que l'anémie pernicieuse des femmes enceintes n'est pas une entité morbide, mais un symptôme de l'intoxication gravidique.

Quant à l'anémie progressive gastro-intestinale, elle n'est pas admise par Eichhorst comme étant l'anémie de Biermer. Grawitz, Schaumann, ont montré depuis que des individus atteints d'atrophie de la muqueuse gastro-intestinale pouvaient très bien vivre de longues années sans présenter aucun symptôme d'anémie.

Les anémies splénique, gastro-intestinale, gravidique ne sont donc pas la maladie de Biermer. Il existe cependant un état anémique progressif, conduisant le

plus souvent à la mort, dans lequel on observe un ensemble de symptômes semblant appartenir à un même processus clinique, mais dont on ne peut trouver de cause plausible. C'est à cet état en quelque sorte protopathique qu'il semble que l'on doive réserver le nom de maladie de Biermer.

La cause de cette maladie a été recherchée par beaucoup d'auteurs, mais toutes les théories pathogéniques publiées ont été discutées dans la suite et démontrées souvent insoutenables.

Ponfick considère le cœur comme *primum movens* : une myocardite avec dégénérescence graisseuse favoriserait la production de l'anémie. Mais on remarque que cette myocardite n'est pas constante et de plus, des expériences de Tolmatcheff et Perl (1879) montrent que le cœur devient gras consécutivement aux anémies.

Quincke, Fenwick, Nothnagel placèrent le substratum de l'anémie pernicieuse dans des lésions gastro-intestinales : atrophie, ulcérations, inflammation. Mais ces lésions sont inconstantes et ne donnent pas toujours un état anémique.

Les organes hématopoïétiques furent incriminés par Pepper, Conheim, Osler (1880). Cette théorie a subi les mêmes objections que les précédentes. M. Hayem considère les lésions des organes hématopoïétiques : rate, moelle osseuse, comme étant secondaires à l'anémie.

Vincenzo, en 1900, attribue un rôle considérable aux lésions du système nerveux et en particulier du sympathique dans la pathogénie de la maladie qui nous occupe. Il considère l'infiltration parvi-cellulaire des ganglions du sympathique, comme ayant une action nuisible sur

les chylifères et sur la résorption. De plus, les lésions du ganglion coeliaque ayant une action retardante sur l'activité cardiaque, il en résulterait un apport moindre d'oxygène, d'où une tendance à la dégénérescence graisseuse des viscères. Cette théorie demanderait des preuves qui peut-être seront données plus tard. D'autre part, les lésions du système nerveux peuvent, comme la plupart des altérations constatées à l'autopsie être considérées comme secondaires à l'anémie ou à un autre état morbide non connu.

Vers la même époque prit naissance la théorie de l'origine infectieuse de la maladie de Biermer. En 1879, Bernheim découvrit dans le sang, après la mort, des bâtonnets semblant appartenir au genre *Bacteridium* de Davaine. Ce micro-organisme présiderait à une destruction rapide des globules sanguins. Feltz et Engel essayèrent de l'inoculer mais échouèrent dans leurs tentatives. En 1883, Frankenhauser trouve dans le sang, des corpuscules arrondis ayant comme dimension le dixième du diamètre d'une hématie. Pétrone, en 1884, en fait des inoculations qui produisent chez les animaux en expérience une hyperthermie avec hypertrophie du foie qui contient un nombre considérable de microcoques. Cette théorie fut reprise par Planchard, dans sa thèse en 1883. Cet auteur se basait pour affirmer l'origine infectieuse de l'anémie de Biermer, sur l'état du foie qui présentait des altérations graves de ses éléments cellulaires. On trouve la discussion de cette manière de voir dans le travail de MM. Hanot et Legry, paru l'année suivante (1885). Ces auteurs objectent que les lésions observées par Planchard ne sont pas caracté-

ristiques du foie infectieux, Siredey avait démontré en effet, en 1886, que le foie dans les maladies infectieuses présentait non seulement des lésions de ses éléments nobles, mais encore des altérations interstitielles.

Une infection ne pouvant expliquer l'anémie pernicieuse, M. Hayem en 1890 soutint l'hypothèse que la maladie de Biermer était causée par un arrêt de l'hématopoïèse. De l'abaissement de la fonction hématoblastique résulterait : la diminution progressive du chiffre des hématies, l'hypertrophie des globules rouges restants d'où découlerait une augmentation de la valeur globulaire, la résurrection des fonctions hématopoïétiques fœtales de la rate et de la moelle osseuse, l'apparition dans la circulation d'éléments nouveaux qui y font défaut à partir du 7^e mois de la vie intrautérine. M. Hayem considère que, si dans certains cas l'anémato-poïèse est secondaire à un état morbide antérieur, elle peut très bien dans d'autres cas être la cause première de l'anémie pernicieuse. Voici d'ailleurs cette théorie exposée par M. Hayem lui-même : « En présence de l'imperfection de nos connaissances sur les maladies des organes hématopoïétiques, nous devons nous en tenir à la simple constatation de ce fait, qu'il existe une anémie dûe à l'épuisement du processus normal de sanguinification ; cet état est le plus souvent secondaire et, en quelque sorte, l'aboutissant de divers états anémiques reconnaissant au début d'autres causes. Mais dans certains cas, ce processus se montre d'une manière précoce pour constituer d'emblée une forme d'anémie protopathique qui prend assez rapidement des caractères graves, les éléments formateurs les plus im-

portants du sang ne se produisant plus qu'en proportion tout à fait insuffisante.

« Il paraît donc exister une anémie protopathique distincte des diverses variétés de chlorose et d'anémie, et, pour indiquer le processus auquel elle se rattache, je propose de la distinguer sous le nom d'anémie par anhématopoïèse. On peut admettre que dans quelques cas, cet état débile du processus normal de sanguinification, provoque dans les organes dits hématopoïétiques une sorte d'irritation sous l'influence de laquelle prend naissance un processus compensateur. Cet effort de réparation sanguine, qui peut se traduire par des productions du tissu embryonnaire dans la rate, la moëlle des os, les ganglions lymphatiques, est insuffisant, en quelque sorte inutile ; il ne peut empêcher l'aglobulie de faire d'incessants progrès. »

Telle est la théorie de l'anémie pernicieuse par anhématopoïèse ; elle nous donne la description exacte de l'état du sang dans la maladie de Biermer, mais non le pourquoi de cette anhématopoïèse.

A notre époque on tend à assigner à l'anémie pernicieuse une intoxication comme facteur étiologique initial. Cette théorie date déjà d'un certain temps. Les Allemands sont tous d'accord pour attribuer à Silbermann l'honneur de l'avoir formulée le premier en 1886. Cet auteur s'appuyait sur des données expérimentales ; il faisait absorber à des chiens de petites doses répétées de substances toxiques anémiantes, et produisait ainsi un état anémique progressif analogue à la maladie de Biermer. A la suite de ces travaux vinrent de nombreuses recherches dans le même but ; les principales

sont celles de Stadelmann, de Bignani et Dionisi, de Battistini et Rovere, de Von Voss, de Tallqvist, de Sandoz (1887).

En 1888, Hunter publie une théorie basée également sur des expériences. Les substances toxiques employées étaient le pyrogallol, la toluylènediamine et produisaient les lésions de la maladie de Biermer : 1° Abondance extrême du pigment hématique dans le foie ; 2° Situation du pigment exclusivement limitée aux cellules hépatiques ; 3° Dégénérescence graisseuse des cellules centrales du lobule ; 4° Etat anémique progressif.

Une substance toxique analogue à la toluylènediamine se produirait dans le tube digestif, principalement dans la bouche, car on remarque souvent des stomatites au début de l'anémie pernicieuse. Cette substance passerait ensuite dans le territoire de la veine porte et se localiserait dans le foie où aurait lieu une destruction rapide des globules sanguins.

Citons, à l'appui de cette idée de l'anémie d'origine toxique, le travail de M. Bret (Société des Sciences médicales de Lyon, 1897) et la thèse de Gaudin (1897), qui remarquèrent dans le foie des lésions interstitielles dues probablement à une toxine gastro-intestinale. A cette thèse intéressante, nous avons emprunté un certain nombre d'idées qui serviront à l'édification de ce travail.

En 1898, nous rencontrons les travaux d'Ehrlich et Lazarus ; en 1900, ceux de Schaumann, qui étudie spécialement l'action de la substance toxique sur le sang et sur les organes hématopaëtiques. Strauss, en 1900, constate une diminution de la toxicité urinaire dans

l'anémie pernicieuse. Le même auteur, en 1901, examine la sous-muqueuse intestinale de malades morts de maladie de Biermer et y constate une multiplication extrême de lymphocytes ; il en fait l'indice d'un processus inflammatoire.

Citons, dans le même ordre d'idées, le travail important de MM. Barjon et Cade (1900), qui constatèrent eux aussi dans le foie des lésions interstitielles (foie infectieux), des ulcérations intestinales, toutes lésions pouvant plaider en faveur de l'origine entérogène la maladie de Biermer.

A cette même époque, Grawitz émet l'idée de l'origine entérogène de l'anémie essentielle. D'après lui, cette maladie aurait sa cause dans une diarrhée avec gonflement catarrhal de l'intestin.

Rosenqvist, en 1901, étudie l'anémie causée par le *Botriocephalus latus*. Il compare cette anémie à la maladie de Biermer et établit un parallèle entre la destruction des albumines et la disparition des globules sanguins.

A cette notion de l'existence d'une substance toxique produite dans le tractus gastro-intestinal s'ajoute bientôt celle d'une prédisposition individuelle (Grawitz, Schumann, J. Courmont et André, 1902).

Enfin, en 1901 et 1902, nous trouvons en Allemagne de nombreux travaux sur les modifications des globules blancs (Strauss, Lazarus, Grawitz, Bloch et Hirschfeld, Reczeh). Ces auteurs admettent une lymphocytose qui serait l'indice d'une inflammation chronique en un point quelconque de l'organisme. La valeur diagnostique et pronostique de cette lymphocytose, qui est en somme une monocléose relative, a été discutée dernièrement à la

Société médicale des hôpitaux de Lyon, par MM. Barjon et Cade. Citons enfin le travail important de MM. Bret et Cade sur l'étude histologique du foie dans l'anémie pernicieuse progressive protopathique (*Lyon médical*, 5 octobre 1902).

Telle est l'évolution qu'a subi l'idée que l'on s'est faite de l'anémie de Biermer, tel est l'état actuel de la question. Nous nous proposons dans le présent travail d'examiner l'état du tube digestif et du foie dans l'anémie pernicieuse; il est à remarquer que l'étude histologique du foie dans cette maladie a été souvent négligée.

Notre travail comprendra trois chapitres :

1° Dans le premier, nous examinerons ce que l'on doit entendre par anémie pernicieuse. Nous chercherons s'il existe un criterium permettant de distinguer une anémie essentielle.

2° Nous étudierons la valeur de l'élément digestif au point de vue étiologique, clinique, anatomo-pathologique, en insistant sur les altérations microscopiques du foie.

3° Nous tâcherons d'établir le rôle de l'élément entéro-hépatique dans la pathogénie de la maladie de Biermer.

Avant de commencer ce travail, nous nous permettons de présenter ici nos vifs remerciements à M. le professeur Bondet, dans le laboratoire de qui ce travail a été effectué; à M. le docteur Barjon, médecin des hôpitaux de Lyon, et à M. le docteur Cade, chef de clinique médicale à la Faculté, à qui revient l'idée première de ce travail.

M. Cade a largement facilité notre tâche par ses bienveillants conseils.

M. le professeur Soulier a bien voulu nous faire le grand honneur de présider cette thèse.

Qu'ils soient assurés de notre respectueuse gratitude.

CHAPITRE PREMIER

Qu'est-ce que l'anémie pernicieuse progressive ?

Pour répondre à cette question, prenons un cas d'*anémie pernicieuse* à caractères suffisamment nets pour que le diagnostic ait été porté sans trop de difficultés.

Cliniquement. — Nous avons un malade très pâle, d'une pâleur un peu spéciale, cireuse, mais non d'aspect cachectique. Les membres inférieurs présentent un œdème périmalléolaire léger, fugace. Le cœur et les vaisseaux sont le siège de souffles d'anémie. Joignons à cela quelques troubles digestifs : anorexie, diarrhée, des hémorragies, surtout rétinienes, et nous aurons le tableau clinique de la maladie de Biermer. L'évolution est lente, progressive, quoique parfois on observe des rémissions. Le plus souvent ce processus se termine par la mort.

Etiologiquement. — Il n'y a rien d'important. Cette maladie se réclame de causes banales : surmenage intellectuel ou physique, misère physiologique, grossesse, allaitement, etc.

L'hématologie. — Met en évidence une anémie extrême. La maladie de Biermer, a dit M. Hayem, est la plus anémiant des maladies. Les globules rouges sont au-dessous de un million par millimètre cube. Ils sont déformés (poikilocytose). On trouve dans le sang des globules géants : les megalocytes ; des globules nucléés de volume ordinaire : les normoblastes ; ou de volume au-dessus de la moyenne : les mégalo blastes.

Les globules blancs ont aussi diminué de nombre, il y a leucopénie.

La valeur globulaire est augmentée ou égale à : 1

Anatomie pathologique. — A l'autopsie, on ne trouve rien. Pas de lésions importantes, mais des lésions inconstantes, souvent un peu de dégénérescence graisseuse des organes. Le myocarde est mou, un peu pâle, et, sous l'endocarde se remarquent les bigarrures ou le pointillé jaunâtre de la stéatose.

Le foie est un peu gros, parfois un peu graisseux.

La rate est grosse ou petite, ce qui a fait diviser l'anémie pernicieuse par M. Lépine en deux formes : une forme à grosse rate, une forme à petite rate (Société médicale des hôpitaux de Lyon. Novembre 1902).

Quelquefois, en y regardant de très près on découvre des petites ulcérations siégeant sur la muqueuse stomacale et sur la muqueuse intestinale.

La moelle des os, particulièrement dans les diaphyses des os longs, est rouge ; mais cela n'est pas constant (Ehrlich, Engel).

En face de cette anémie, prenons un autre type d'anémie grave, mais non protopathique : *l'anémie d'un cancer latent de l'estomac*, par exemple.

Cliniquement. — Nous avons un malade très pâle, d'une pâleur un peu jaunâtre, d'aspect cachectique. Parfois on sent une tumeur et des ganglions cancéreux. On note les troubles fonctionnels d'un néoplasme gastrique et aussi une anémie avancée. Les hémorragies sont rares, les souffles moins intenses et moins constants que dans l'anémie essentielle.

Etiologiquement. — On peut remonter aisément à la cause de cet état qui est ici un néoplasme stomacal.

L'hématologie montre une diminution des globules rouges, souvent moins accentuée que dans l'anémie protopathique. Il y a de la poikilocytose, quelquefois des normo ou des mégalo blastes. Mais la valeur globulaire est très souvent diminuée. MM. Lépine et Mouisset (*Lyon médical* 1889 et *Revue de médecine* 1891), ont établi toute l'importance de la valeur globulaire au point de vue de la valeur du diagnostic différentiel des diverses variétés d'anémie. C'est surtout, suivant ces auteurs, lorsqu'on hésite entre le diagnostic d'anémie protopathique et le diagnostic de cancer latent, que ce signe est précieux. MM. Lépine et Mouisset ajoutent que non seulement la valeur globulaire est diminuée

dans les anémies chroniques symptomatiques, mais qu'elle l'est d'autant plus que cette anémie chronique est plus ancienne.

Le plus souvent, il y a leucocytose (Mouisset et Tolot, *Revue de médecine*, 1902).

Anatomie pathologique. — A l'autopsie on trouve un cancer. Il n'y a pas de moelle rouge dans la diaphyse des os longs.

Il est certain qu'il y a une distinction tranchée entre les deux cas d'anémie que nous venons d'exposer. Mais il existe des cas très difficiles à distinguer, où chacun des signes pris en particulier n'a pas une valeur pathognomonique. Ce sont des cas intermédiaires, limites, pour lesquelles n'existe point de critérium permettant de les classer soit dans les anémies symptomatiques, soit dans le cadre de l'anémie protopathique. Aussi, très nombreuses sont les discussions sur ce point.

Il y a deux opinions principales au sujet des rapports de l'anémie pernicieuse protopathique et de l'anémie grave secondaire ou deutéropathique. Les uns déclarent que l'anémie protopathique est une entité morbide, une maladie spéciale. Les autres en font un syndrome. Exposons rapidement ces deux manières de voir, nous les discuterons ensuite.

1^o ENTITÉ. — Les anémies secondaires *sont distinctes* de l'anémie protopathique par leur étiologie, par l'hématologie, par la clinique et par l'anatomie pathologique.

Ou bien, dans certains cas, il y a coexistence de l'ané-

mie pernicieuse vraie et d'un état anémique symptomatique. C'est le cas, par exemple, d'une anémie pernicieuse vraie chez un cancéreux. M. Bouveret déclare dans son *Traité des maladies de l'estomac*, « qu'il n'est pas impossible de reconnaître l'anémie pernicieuse, même quand elle coexiste avec la cachexie cancéreuse. »

2° SYNDROME. — *Il n'y a pas de distinction à faire* entre toutes ces anémies graves. Une anémie pernicieuse est une anémie grave, extrême, qui, le plus souvent, conduit à la mort, dont le tableau clinique est assez semblable dans les divers cas, dont la formule hématologique subit des variations surtout de degré et dont la cause est tantôt connue, tantôt inconnue.

Nous avons exposé les deux opinions en présence. Voyons si nous pouvons nous faire une manière de voir personnelle et pour cela étudions successivement les renseignements que peuvent nous fournir.

La Clinique,
L'Étiologie,
L'Hématologie,
L'Anatomie pathologique.

LA CLINIQUE. — L'état anémique est très accentué, mais il n'a rien de pathognomonique. La pâleur, le teint cireux ne sont pas suffisamment caractéristiques. Les souffles vasculaires peuvent se voir dans d'autres états anémiques, la chlorose, par exemple. Les hémorragies, particulièrement les hémorragies rétinienne, n'ont rien de particulier à l'anémie pernicieuse ; elles peuvent manquer surtout dans l'anémie gravidique (Th. de Plicot,

1895); elles ne sont pas constantes (Valude, Manz). Dans notre observation IV, par exemple, elles sont absentes.

La marche n'est pas toujours progressive. On peut trouver dans la littérature un certain nombre d'observations d'anémie à rechute. Lazarus est convaincu de leur existence et déclare qu'il faut pour affirmer la curabilité d'une anémie pernicieuse observer le malade au moins pendant cinq années, durant lesquelles il ne doit y avoir aucun trouble clinique ou hématologique. Dans beaucoup de cas (observations de Reczeh, 1902), on remarque dans les derniers jours qui précèdent la mort une certaine amélioration : le malade sent renaître ses forces, le nombre des globules rouges peut monter de 600,000 à un million et demi. Puis se produit une rechute qui emporte le malade. Ce n'est pas là un cours nettement progressif. Citons encore à ce sujet une observation de J.-B. Herrich publiée en 1896 dans le « Journal of the american association » et citée dans la thèse de Gaudin (Lyon, 1897) dans laquelle l'auteur montre une malade qui probablement guérit.

Pour opposer à la notion d'incurabilité, citons les quelques observations de guérison rapportées dans la thèse de Chabrut (Paris, 1889), Nous plaçons également à la fin de ce travail une observation de guérison probable extraite de la communication de MM. Barjon et Cade (Société des sciences médicales de Lyon, décembre 1902).

Plicot, dans sa thèse, cite également trois observations de guérison. Concluons de cet exposé que si, dans l'anémie pernicieuse vraie, la curabilité est très dou-

teuse, dans l'anémie gravidique il n'y a pas lieu de se montrer aussi sévère et l'on peut admettre que certains cas ont abouti à la guérison.

L'ÉTIOLOGIE. — Il n'y a pas de cause constante ; les facteurs étiologiques sont le plus souvent banals. Nous sommes, d'autre part, très mal renseignés sur l'étiologie des anémies secondaires. A propos de chacune d'elles on peut se demander si la cause invoquée : cancer, grossesse, parasites intestinaux, n'est pas simplement une cause adjuvante, alors que le facteur étiologique principal nous reste inconnu. Lorsque, par exemple, une anémie pernicieuse vraie se développe en même temps que la cachexie cancéreuse, on n'est pas forcé d'admettre un lien étiologique entre ces deux états morbides, et il est permis de supposer qu'ils peuvent évoluer séparément, chacun pour leur propre compte, avec une étiologie qui leur est propre.

Les anémies qui semblent être le plus nettement deutéropathiques sont bien les anémies causées par des parasites intestinaux. Prenons par exemple l'anémie causée par le botriocéphalus latus. MM. J. Courmont et André en ont publié un cas à la Société médicale des hôpitaux de Lyon (*Province médicale*, 29 novembre 1902). Il s'agit d'un malade en état d'anémie très avancé. Le repos, la thérapeutique n'améliorent pas son état. On trouve alors dans les selles des œufs de botriocéphale ; une fois le parasite évacué, le malade guérit rapidement. Il semble bien dans ce cas que ce soit le botriocéphale qui ait causé l'anémie. Il existe d'ailleurs des expériences de Reyher, Tallgvist, Schaumann, qui

injectèrent à des chiens de la pulpe de botriocéphale broyé et produisirent ainsi une anémie grave.

Cependant, dans ces cas, le botriocéphale peut être considéré comme une cause simplement adjuvante. MM. J. Courmont et André admettent dans leur communication qu'il faut une prédisposition.

En Allemagne, où le botriocéphale est commun, nous remarquons des statistiques rapportées par Schaumann, V. Noorden, Litten :

En Finlande, les habitants sont porteurs de ce parasite dans une proportion de 15 à 20 % (Runeberg, Schaumann, Klimenko). Sur 7008 malades observés à la clinique d'Helsingfors, à peine 72 contractèrent une anémie pernicieuse. Soit une proportion de 1 % : le botriocéphale n'est donc pas capable dans tous les cas de produire une anémie pernicieuse. D'autre part, il est démontré que le parasite peut séjourner plusieurs années dans l'intestin de l'homme sans causer aucun accident d'anémie. Les auteurs cités plus haut ont constaté en outre qu'un individu ayant eu depuis plus ou moins longtemps une anémie pernicieuse occasionnée par un botriocéphale pouvait être de nouveau infecté par ce parasite sans contracter une nouvelle anémie. Le botriocéphale ne suffit donc pas à expliquer l'anémie pernicieuse qu'il semble causer dans certains cas. Il faut admettre une certaine prédisposition du terrain. En somme, l'étiologie, pas plus que la clinique, ne nous permettent de distinguer les anémies graves les unes des autres.

L'HÉMATOLOGIE. — M. Hayem affirme la grande valeur diagnostique de l'hématologie : « J'ai trouvé, dit-il,

dans l'état du sang des particularités qui me paraissent permettre d'établir une distinction entre l'anémie progressive protopathique et celle qui, se rattachant à des causes d'une certaine efficacité doit être rangée parmi les anémies symptomatiques.

. . . « Ces signes les plus caractéristiques sont fournis par l'état du sang. Il en existe trois principaux :

1° La déglobulisation extrême. C'est la maladie la plus anémiant qu'on connaisse. Le chiffre des hématies tombe assez rapidement au dessous d'un million et peut descendre environ à 300,000. Quinche l'aurait vu atteindre 143,000 (?).

2° L'irrégularité du diamètre des globules rouges, mais avec une certaine prédominance des grands et des géants, ce qui explique l'augmentation de la valeur globulaire (G). Ce caractère n'est ni constant ni pathognomonique. Dans le cas actuel, les globules géants n'ont apparu que tout récemment, à la période tout à fait ultime de la maladie.

3° La diminution du nombre des hémotoblastes, qui descend de 300,000 à 25,000 et même 15,000. A mon avis, c'est le caractère le plus important au point de vue diagnostique. Il coïncide avec l'absence de rétractilité du caillot et par suite de formation de sérum. J'appelle votre attention sur ce dernier fait sans toutefois vous le présenter comme pathognomonique. »

M. Hayem donne comme caractères d'ordre secondaire : la leucopénie et la présence dans le sang de globules nucléés.

Examinons un à un ces divers points d'hématologie : la diminution du nombre des globules n'est pas patho-

gnomonique, puisqu'on la retrouve dans nombre d'états anémiques.

Les globules géants ne sont pas constants. Schumann cite à ce sujet une observation typique recueillie dans la clinique de son maître le Pr. Runeberg. Il s'agit d'un cas non douteux d'anémie protopathique : la clinique l'a démontré. L'examen du sang montre 603,000 globules rouges. Mais il est impossible d'y déceler aucun globule géant, aucun globule à noyau. Ehrlich, Engel, Lazarus ont observé des cas semblables.

L'augmentation de la valeur globulaire n'est pas spéciale à l'anémie protopathique. Reczeh signale une anémie causée par un *tœnia* où $G = 1.17$. Tallqvist, dans les anémies toxiques expérimentales, trouva $G = 1$ ou plus.

L'irrtractilité du caillot n'est pas plus caractéristique. M. Hayem la présente comme signe non pathognomonique.

Dans notre observation IV, il n'y a pas d'irrtractilité du caillot, les hémato blastes ont été vus presque tout le temps.

La poikilocytose a été rencontrée dans nombre d'autres états morbides que l'anémie pernicieuse. Gerhardt la signale dans l'ictère grave ; Reczeh dans la tuberculose pulmonaire, l'intoxication par le plomb, la chlorose, la neurasthénie.

Lazarus expose à la Société de médecine berlinoise (4 et 11 mars 1896) une altération nouvelle des globules sanguins. Des préparations de sang laissées en contact durant 24 heures avec une solution d'éosine et de bleu de méthylène, donne des granulations bleues, qui,

d'après l'auteur, seraient pathognomoniques de l'anémie pernicieuse. C'est la polychromatophilie qu'Ehrlich et Gabritchewsky ont démontré plus tard n'être qu'un signe de dégénérescence des globules sanguins ; ces auteurs l'ont rencontré dans des cas absolument étrangers à la maladie de Biermer.

Les modifications des globules blancs ont été étudiées en France par M. Hayem, par Gilbert et Grillon 1899, par Grillon (Th. de Paris 1899) qui insiste sur la mononucléose dans l'anémie pernicieuse ; par MM. Barjon et Cade (Soc. méd. des hôpitaux de Lyon, décembre 1902). En Allemagne citons les travaux d'Ehrlich, Lazarus, Strauss et Rohnstein, Bloch et Hirschfeld, Reckzeh.

Ehrlich explique la présence des myélocytes dans le sang. Dans l'anémie pernicieuse la moelle jaune des diaphyses est plus ou moins changée en moelle rouge. Mais cette transformation ne se rencontre pas dans chaque cas. On doit distinguer 2 formes d'anémie pernicieuse : l'une dans laquelle la moelle s'éloigne de ses fonctions normales, devient rouge et produit des cellules pathologiques (myélocytes dans le sang). Dans la seconde forme au contraire la force productive est suspendue. Ehrlich nomme la première forme : métaplastique, et la seconde aplastique ou à moelle jaune. Nous concluerons de ce qui précède que la présence de myélocytes dans le sang de l'anémie pernicieuse n'est pas constante. Ainsi nous n'en avons pas trouvé mentionnés dans nos observations.

La lymphocytose dans l'anémie pernicieuse est signalée par Gilbert et Grillon (1899), par M. Hayem. Lazarus constate une quantité de lymphocytes égale à 62 %.

augmentation seulement relative à une diminution des leucocytes polynucléaires. Strauss et Rohnstein (monographie de Berlin, 1901) obtiennent le même résultat dans 23 cas. Byrom-Bramwell, Bloch et Hirschfeld concluent de la même façon.

Pour ces auteurs, la lymphocytose serait un criterium diagnostique certain pour les cas douteux d'anémie pernicieuse. Dans aucun autre cas anémique on ne trouve une lymphocytose aussi élevée. Signalons maintenant les tableaux et les courbes de lymphocytose publiés par Reckzeh (Berliner Klinische Wochenschrift, juillet 1902). La communication de MM. Barjon et Cade (Soc. méd. des hôpitaux de Lyon, décembre 1902).

Il est à remarquer que la lymphocytose a été rencontrée aussi bien dans des cas d'anémie secondaire que dans des cas d'anémie protopathique (tableaux de Reckzeh), et qu'elle n'est pas constante dans celle-ci (observation IV, par exemple). Nous ne pouvons donc faire de cette donnée hématologique pas plus que des autres données un criterium nous permettant de séparer toujours les anémies pernicieuses et d'en considérer une comme maladie spéciale, essentielle.

Kœrmœczi conclut de la même façon (Deutsche klinische Wochenschrift, 1902, n° 1): « La formule hématologique de l'anémie pernicieuse est dans beaucoup de cas impossible à distinguer de celle des anémies secondaires ».

ANATOMIE PATHOLOGIQUE. — Les lésions découvertes à l'autopsie sont loin d'être caractéristiques. M. Hayem nous dit que la myocardite peut être la conséquence

d'un état anémique quelconque. Les lésions du système nerveux : hémorragies punctiformes de la moelle et du cerveau ne se rencontrent pas toujours. La rate est tantôt grosse, tantôt petite (M. Lépine).

La moëlle osseuse est tantôt rouge, active, tantôt jaune, grasseuse (Ehrlich). Très fréquentes sont les lésions du tube digestif et du foie, aussi les étudierons-nous en détail plus loin. Disons d'avance que leur variabilité, leur contingence et leur aspect banal ne nous permettent pas d'en faire le criterium cherché.

En somme, ni l'étiologie, ni l'hématologie, ni la clinique, ni l'anatomie pathologique ne peuvent nous fournir un fait assez constant pour pouvoir caractériser un état morbide spécifique, essentiel.

Que faut-il conclure des données exposées dans ce chapitre ?

Il est très difficile de se déterminer. Que l'on considère des cas tranchés, il semble s'agir d'une entité (c'est à cette conclusion que tendent certains travaux récents, nous y reviendrons à propos de la pathogénie).

Quand on considère les cas intermédiaires, certains cas exceptionnels et qu'on dissèque les arguments on tend à admettre que la maladie de Biermer n'est qu'un syndrome.

Est-ce que la pathogénie nous fournira la clef de ce problème ? C'est à cela que tendent les travaux récents.

Or ces travaux ont surtout en vue l'hypothèse d'une intoxication dont le tube digestif constituerait la porte d'entrée. Le foie serait particulièrement touché par cette intoxication. Il est donc important de nous rendre

compte de l'état du tube digestif et du foie, pour essayer d'établir leur rôle dans la pathogénie de l'anémie pernicieuse. C'est ce qui fera l'objet de notre 2^{me} chapitre. Dans le chapitre III, nous chercherons à interpréter les résultats fournis par cette enquête et nous verrons s'ils peuvent nous servir à concevoir la pathogénie générale de l'affection. Nous exposerons cette pathogénie telle qu'elle ressort des travaux récents, nous chercherons si cette étude peut nous amener à trancher le problème: anémie pernicieuse-entité, ou anémie pernicieuse-syndrome?

CHAPITRE II

Le tube digestif et le foie dans l'anémie pernicieuse progressive

Nous étudierons le tube digestif et le foie d'abord au point de vue de l'étiologie de la maladie de Biermer, puis nous passerons en revue successivement les données de la clinique et de l'anatomie pathologique.

ETIOLOGIE. — On a fait jouer à la fréquence des troubles digestifs un rôle considérable dans l'étiologie de l'anémie de Biermer. Il n'existe pour ainsi dire pas d'observation de cet état morbide dans laquelle n'aient été mis en évidence au début de la maladie quelque trouble fonctionnel ou quelque altération du tube digestif. Aussi la plupart des auteurs, en vertu du principe : *post hoc, ergo propter hoc*, ont attribué une grande importance à ces troubles et à ces lésions pour expliquer la genèse de l'anémie pernicieuse.

A la suite des travaux de Fenwick (1870), il fut une période pendant laquelle le terme d'atrophie de l'estomac

était synonyme d'anémie pernicieuse. M. Hayem a également insisté sur les troubles digestifs : il est avéré que dans certains cas d'affection stomacale grave, les malades peuvent succomber avec un état analogue à celui de l'anémie pernicieuse. Suivant cet auteur la gastrite chronique s'accompagnerait parfois d'anémie pernicieuse.

Il existe des cas d'anémie de Biermer semblant avoir débuté par une stomatite grave (Hunter, Schaumann). Zahn publia un cas de cette même maladie survenue en même temps qu'un ulcère de l'œsophage. M. Bouveret fait remarquer dans son *Traité des maladies de l'estomac* que l'anémie de Biermer peut compliquer le cancer et l'ulcère de l'estomac, et cela, plus fréquemment qu'on ne le pense : « Les troubles de la nutrition, la répétition des vomissements, l'intensité de la douleur, la fréquence des hémorragies, telles sont les causes auxquelles il faut attribuer le caractère malin de l'anémie... Il est probable que les relations de la maladie de Biermer et de l'ulcère ont été plus d'une fois méconnues. »

Le même auteur nous apprend que l'on peut trouver l'anémie pernicieuse dans des cas de cancer de l'estomac : « Il n'est pas impossible de reconnaître l'anémie pernicieuse, même quand elle coexiste avec la cachexie cancéreuse ; par exemple dans un cas d'atrophie complète de la muqueuse accompagnant le cancer de l'estomac.

« J'ai observé une fois cette association. Outre les altérations du sang et les souffles vasculaires propres à l'anémie pernicieuse, le malade avait des épanchements hémorragiques dans la plupart des séreuses, même dans les synoviales des articulations du genou. »

Grawitz cite le cas d'une maladie de Biermer survenue chez un enfant de 7 ans à la suite d'une diarrhée catarrhale.

Les anémies pernicieuses causées par des parasites intestinaux sont loin d'être rares, du moins dans certains pays (Finlande surtout). En France, nous devons citer le cas publié par MM. J. Courmont et André, d'une anémie grave guérie après l'expulsion d'un botriocéphale. Nous citerons aussi la publication de M. le professeur Bard dans la *Semaine Médicale* et observé à Genève (1900). Nous avons exposé les statistiques faites en Allemagne par Runeberg, Klimenko, Paul Reckzeh, Schaumann. L'ankylostome, le tœnia et même l'oxyure vermiculaire peuvent figurer dans l'étiologie de l'anémie pernicieuse.

Enfin la thérapeutique nous fait connaître quelques cas dans lesquels le lavage de l'estomac a amené la guérison (?) (Sandoz, Meyer).

Les troubles digestifs apparaissent donc assez fréquemment à l'origine de l'anémie pernicieuse. Mais il est à remarquer combien ces troubles sont variés, et on peut se demander comment des causes aussi diverses peuvent produire une maladie aussi spéciale, aussi essentielle que semble l'être la maladie de Biermer. De plus, si ces troubles sont fréquents, il n'est pas toujours possible de les mettre en évidence et alors on est obligé d'invoquer des causes d'une banalité remarquable : surmenage, misère physiologique, etc.

LA CLINIQUE. — Examinons maintenant si parmi les troubles digestifs que l'on remarque, non pas au début,

mais dans le cours de la maladie de Biermer, la clinique ne nous en désigne pas un comme suffisamment constant et important pour constituer le critérium diagnostique de la maladie qui nous occupe.

Presque toutes les observations d'anémie pernicieuse débutent par le tableau clinique suivant : Un malade sent ses forces diminuer progressivement, puis il est obligé de s'aliter. Alors apparaissent un léger œdème périmalléolaire fugace, des petites hémorragies nasales, cutanées, etc. A ce moment on remarque des troubles digestifs résumés ainsi par M. Hayem : « A la polyphagie du début succède plus tard un dégoût profond pour les aliments ; puis viennent les vomissements assez fréquents, quoique irréguliers, enfin la diarrhée colliquative. »

Insistons sur cette diarrhée qui est le symptôme digestif le plus constant. Elle apparaît quelquefois au début de la maladie et en l'absence d'autres signes, même elle peut rendre très difficile le diagnostic. Le plus souvent elle se montre dans le cours de la maladie, quelquefois pendant la période terminale. C'est une diarrhée souvent accompagnée de coliques ; la palpation profonde du ventre peut éveiller de la douleur et de la défense des muscles de la paroi (Observation I). Enfin, il est rare qu'elle cède à une thérapeutique symptomatique. Elle n'est cependant pas absolument constante ; on a noté quelquefois de la constipation.

Le chimisme gastrique a été pratiqué par Cahn et V. Mehring, Rosenheim, Eisenlohr. Souvent on trouve de l'achlorhydrie, presque toujours de l'hypochlorhydrie. Les résultats obtenus par Schaumann dans dix cas d'anémie causée par le botriocéphale sont identiques.

D'après M. Hayem ce trouble sécrétoire serait inconstant.

Les travaux sur les modifications des échanges nutritifs sont très peu nombreux. Citons ceux de Grawitz, Stejkal et Ehren.

Ces auteurs ont trouvé une nutrition défectueuse : en effet 17 % de l'albumine, 6 % des hydrates de carbone, 13,5 % des graisses se trouvaient dans les selles. Des résultats contradictoires ont été publiés par V. Morazewsky, par Strauss.

Quant à l'état du foie, il a été encore moins étudié. Dans quelques observations, on note un foie gros (Obs. II), dans d'autres, au contraire, un foie diminué de volume (Obs. I). Les signes d'insuffisance hépatique n'ont donc malheureusement jamais été recherchés.

En somme, la clinique, pas plus que les données étiologiques, ne peut nous fournir à elle seule un criterium suffisant pour établir le diagnostic d'anémie pernicieuse.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE. — Ce diagnostic n'est quelquefois porté qu'au moment de l'autopsie. Lorsque pendant la vie on n'a rien trouvé qui puisse expliquer un état anémique grave auquel le malade semble avoir succombé et qu'à l'autopsie on trouve par exemple une atrophie de l'estomac, on n'hésite pas à faire le diagnostic d'anémie pernicieuse.

Nous étudierons successivement dans cette partie de notre travail, comme lésions rencontrées fréquemment dans l'anémie de Biermer :

1° l'état de l'estomac.

2° l'état de l'intestin.

3° l'état du foie.

Estomac. — Au niveau de l'estomac, l'autopsie révèle quelquefois une lésion passée inaperçue pendant la vie, malgré sa gravité : un cancer ou un ulcère ; nous laisserons de côté ces cas qui appartiennent pour la plupart à l'anémie symptomatique et dont l'interprétation peut prêter à discussion (voir plus haut l'opinion de M. Bouveret). Dans un autre cas, ce seront des ulcérations telles que celle qui est décrite dans notre observation I publiée par MM. Bret et Cade dans le *Lyon médical* (1902). Il s'agit d'une ulcération au niveau du pylôre, peu profonde, plane, du diamètre d'une pièce de un franc. Pas de tumeur sous-jacente à l'ulcération.

La lésion classique de l'estomac dans l'anémie de Biermer est l'atrophie de l'estomac, portant sur ses glandes et sur sa musculature. Cette lésion fut découverte en 1870 par Fenwick. Elle fut étudiée depuis par Hunter, Ewald, Lubarsh, Grawitz, discutée par Eisenlöhner, Möller, K. Faber et Bloch. C'est à ces deux derniers auteurs que nous emprunterons les données histologiques sur cette question. Faber et Bloch employaient pour fixer la muqueuse gastrique l'injection dans la cavité stomacale, aussitôt après la mort, avant l'autopsie, d'une solution de sublimé ou d'alcool, ou mieux de formol. La muqueuse se trouve ainsi à l'abri des altérations cadavériques ou des lésions d'auto-digestion.

L'examen histologique de la muqueuse atrophiée révèle souvent une lésion désignée par Lubarsh sous le nom de « gastrite interstitielle atrophiante ». Il s'agit de phénomènes inflammatoires distribués d'une façon tout à fait irrégulière. On remarque par endroits des amas de cellules rondes dans la sous-muqueuse, alter-

nant avec des régions non enflammées. A côté de ces lésions inflammatoires se trouvent des lésions d'atrophie : les éléments musculaires sont réduits à une couche à peine visible, les glandes sont extrêmement raréfiées. Ces deux processus vont en s'atténuant du cardia au pylore et disparaissent dans le duodenum.

Quelle est la valeur diagnostic de cette lésion de l'estomac ? Elle se rencontre évidemment souvent, mais il est loin d'en être ainsi dans tous les cas. Dans aucune de nos observations elle n'est signalée et cependant l'ensemble des symptômes montre bien qu'il s'agit de l'anémie pernicieuse progressive. De plus, on a rencontré l'atrophie de l'estomac chez des individus qui n'avaient jamais présenté aucun signe d'anémie (Strauss, Grawitz, Faber et Bloch).

Intestins. — L'intestin présente dans la maladie de Biermer soit de l'atrophie, soit des ulcérations. L'atrophie de l'intestin fut découverte par Eisenlohr et Ewald. Le premier l'observe dans un cas, en 1892 ; le second en cite 7 exemples en 1896 et 6 autres en 1898. Il s'agissait d'une raréfaction des glandes avec presque disparition de la couche musculaire. Faber et Bloch ont étudié cette modification par leur procédé d'injections de formol dans la cavité abdominale. Pour eux les zones amincies, atrophiées de l'intestin ne seraient que le résultat d'un météorisme normal ou cadavérique : les glandes et la tunique musculaire n'étant pas disparues, mais seulement étalées. Strauss et Grawitz admettent malgré cela un certain degré d'atrophie de l'intestin.

Le tractus intestinal peut aussi présenter des ulcéra-

tions. Celles-ci ne sont pas constantes, elles doivent souvent être recherchées très minutieusement. Faber et Bloch les considèrent comme étant des altérations cadavériques, ne les ayant jamais rencontrées en employant leur procédé.

Nous objecterons à cette manière de voir l'opinion de Schaumann, qui admet ces lésions, l'examen des ulcérations relatées dans nos observations I et III.

Schaumann cite, dans son travail de 1900, V. Hofmann pour qui les organes subissent d'autant plus vite la putréfaction qu'ils sont plus remplis de sang. Or ce n'est pas le cas dans l'anémie pernicieuse où tous les organes sont extrêmement anémiés. L'inconstance de ces lésions plaide encore pour leur nature non cadavérique.

Dans notre observation I (*Lyon Médical*, 1902, MM. Bret et Cade), la présence des ulcérations se devine déjà extérieurement où elles apparaissent sous forme de taches décolorées, entourées d'un liseré noir. De ces ulcérations, les unes siègent sur le bord libre des valvules conniventes dont elles suivent les festons, les autres occupent certaines plaques de Peyer; d'autres enfin, irrégulièrement réparties, ont une forme très variable avec des bords polycycliques. Toutes ces pertes de substance sont très superficielles, à leur niveau existe un magma noirâtre adhérent, formé de sang et de matières fécales.

Dans l'observation III (Barjon et Cade, *Lyon Médical*, 1900), l'examen histologique a été fait. Les ulcérations ont des bords taillés à pic. Les glandes s'interrompent brusquement à leur niveau. Au-dessous du fond de l'ulcération se remarque une infiltration considérable de

cellules rondes, de nature inflammatoire. La présence de ces cellules est bien une preuve que ce ne sont pas là des altérations cadavériques, de même que la limitation nette de la perte de substance.

Nous concluerons que les ulcérations intestinales dans l'anémie pernicieuse sont de nature inflammatoire. Strauss qui a étudié dans dix cas la muqueuse intestinale, a observé six fois une multiplication extrême des lymphocytes dans la sous-muqueuse, au niveau des glandes et surtout au niveau des plaques de Peyer. Il en conclut que cette lymphocytose doit être en rapport avec une inflammation chronique du tractus gastro-intestinal.

Les ulcérations de l'intestin ne sont pas constantes, nous ne le voyons pas dans notre observation II. Cette inconstance permet de conclure que ce n'est pas là une lésion pouvant caractériser l'anémie de Biermer.

Foie. — L'état du foie dans l'anémie pernicieuse a été jusqu'à notre époque très peu étudié. L'examen histologique a surtout été négligé. Le premier travail sur l'anatomie pathologique de cet organe remonte au lyonnais Perroud qui publia en 1869, dans le *Lyon Médical*, une « Note sur une variété d'anasarque cachectique liée à une altération graisseuse du foie ». Il est malheureusement impossible de savoir aujourd'hui si toutes ses observations se rapportent bien à l'anémie pernicieuse. Quincke (*Med. Times*, 1876) signale le premier la présence de pigment ferrugineux dans le foie de la maladie de Biermer. Rosenstein, Peters de même, l'année suivante. De nos jours, Schaumann (1900) fait de la pré-

sence du pigment ferrugineux dans le foie, de la sidérose du foie, la preuve de l'existence dans l'organisme d'une substance toxique détruisant les globules rouges.

Planchard, dans sa thèse (1888), fait l'anatomie pathologique microscopique du foie et constate « l'altération particulière et localisée des cellules avec la dilatation des vaisseaux intra-lobulaires et la présence d'un nombre considérable de globules blancs ». Cet auteur ne fait pas ressortir les lésions interstitielles et malgré cela fait du foie de l'anémie pernicieuse un foie infectieux. Hanot et Legry (1889) lui objectent que pour affirmer la nature infectieuse d'un foie il faut des lésions interstitielles. Ils n'en ont pas rencontré dans leur cas personnel.

Hunter, en 1887, cherche à produire expérimentalement l'état du foie que l'on rencontre dans l'anémie pernicieuse. Il base sur ses expériences et sur ses observations une théorie pathogénique sur laquelle nous reviendrons.

Gilbert et Garnier (1899) décrivent dans le foie de petits foyers de nécrose et, en 1899, ils insistent sur l'hyperhépatie dans l'anémie pernicieuse.

Signalons enfin dans ce court historique une série remarquable de travaux lyonnais sur le foie dans l'anémie pernicieuse :

Le travail de M. Bret : Remarques sur l'étiologie et l'anatomie pathologique de l'anémie pernicieuse (Société des sciences médicales de Lyon, *Province médicale*, 1897).

La thèse de Gaudin, Lyon, 1897-1898.

Un travail de MM. Barjon et Cade : Un cas d'anémie pernicieuse progressive, *Lyon médical*, 1900.

Enfin le travail très complet de MM. Bret et Cade : « Contribution à l'étude histologique du foie dans l'anémie pernicieuse progressive protopathique » *Lyon médical*, octobre 1902.

A ce dernier travail nous emprunterons les données histologiques sur l'état du foie. Les trois observations qui servent de bases à cette étude sont toutes tirées du service de M. le professeur Bondet.

Le foie de l'anémie pernicieuse est le siège de deux ordres de lésions : des lésions des éléments nobles et des lésions interstitielles. Elles présentent dans les trois observations rapportées ici un type assez uniforme, mais néanmoins avec des degrés divers et avec quelques légères variantes. Ces lésions sont :

1^o De l'atrophie centro-lobulaire et des foyers de nécrose :

2^o Stéatose ;

3^o Présence du pigment ferrique ;

4^o Hyperhépatie ;

5^o Lésions interstitielles.

« *Atrophie centro-lobulaire et foyers de nécrose* (1). — Dans nos trois cas, nous notons l'ectasie des capillaires sanguins. Cette ectasie dans les observations II et III prédomine nettement au centre du lobule, et à ce

(1) BRET et CADE. — Contribution à l'étude histologique du foie dans l'anémie pernicieuse progressive protopathique, *Lyon Médical* (5 octobre 1902).

niveau s'accompagne d'altérations des cellules aboutissant à la nécrose de ces éléments. Il existe, en outre, autour des capillaires sanguins quelques grêles fibrilles conjonctives, indice d'un début de cirrhose cardiaque.

« Cette atrophie centro-lobulaire nous paraît être surtout attribuable à la congestion veineuse sus-hépatique, mais il est possible qu'on rencontre dans le foie des malades ayant succombé aux progrès de l'anémie de Biermer, des foyers de nécrose à localisation et à pathogénie différentes.

« Hanot et Legry avaient bien remarqué dans leur cas ces amas de cellules atrophiées sans en donner d'explication pathogénique.

« Plus récemment, Gilbert et Garnier ont noté, dans trois foies d'anémie pernicieuse protopathique, de la congestion centro-lobulaire et dans un de ces cas les travées cellulaires étaient comprimées, les cellules amincies et ratatinées. Dans une nouvelle observation ils notent de petits foyers de nécrose isolés au milieu du parenchyme sain. Mais ces foyers occupent la partie moyenne du lobule. Gilbert et Garnier rapprochent ces petits foyers nécrotiques de ceux qu'ils ont obtenus expérimentalement chez le lapin et chez le chien des saignées répétées déterminent la tuméfaction transparente et même la nécrose des cellules hépatiques.

« En somme, dans le foie de l'anémie pernicieuse on peut trouver des foyers d'atrophie ou de nécrose cellulaire, quelle que soit d'ailleurs leur topographie, mais ces lésions destructives sont peu étendues.

« 2° *Stéatose*. — Dans notre observation I, la stéatose

hépatique est presque nulle. De même, dans notre observation II. Elle est un peu plus marquée dans l'observation III.

« Les examens microscopiques publiés par Gilbert et Garnier concordent d'ailleurs avec nos résultats. Dans leur cas le plus récent ils ont bien trouvé quelques fines gouttelettes graisseuses vers le centre du lobule au pourtour de la veinule sus-hépatique et aussi au niveau des foyers du nécrose, mais ils rapportent surtout cette stéatose, d'ailleurs discrète, à l'état de grossesse dans lequel se trouvait leur malade.

« On voit que la dégénérescence ou la surcharge graisseuse du foie dans l'anémie pernicieuse, qui constituait autrefois une sorte de dogme, est inconstante, souvent absente, en tout cas discrète. On est donc loin de l'opinion des auteurs antérieurs, qui dans tous les protocoles morgagniques notaient (le plus souvent sur le simple aspect macroscopique), la stéatose du foie. On est loin à plus forte raison de l'opinion de Perroud qui considérait la dégénérescence graisseuse hépatique comme précédant l'anémie et contribuant à son développement.

« 3° *Présence du pigment ferrique.* — Dans nos trois cas nous avons noté la présence du pigment ferrique. Dans l'observation II il est dit que les cellules sont fortement pigmentées. Dans l'observation III, nous rencontrons dans le protoplasme de la plupart des éléments cellulaires les fines granulations ferriques qui ressortent si nettement sur les préparations soumises à l'action du sulfure d'ammonium. Dans l'observation I, c'est seulement dans les éléments de la périphérie du lobule que nous rencontrons ces granulations.

« La présence du pigment ferrique dans les cellules du foie des anémies pernicieuses est un fait considéré comme classique. Les recherches cliniques de divers auteurs, particulièrement de Quincke, Rosenstein, Ewald, Hunter ont bien montré l'augmentation très notable de la proportion de fer contenue dans le parenchyme hépatique des malades ayant succombé aux progrès de l'anémie de Biermer. Les recherches microscopiques concordent avec ces constatations. Quincke a surtout trouvé du fer dans les cellules de la périphérie des lobules; Gilbert et Garnier, dans trois cas sur quatre, ont noté l'infiltration pigmentaire des cellules hépatiques, et celle-ci prédominant aussi au même niveau. Dans une observation la recherche du fer fut négative.

« Il semble donc que dans la plupart des cas de maladie de Biermer on trouve des granulations ferriques dans les cellules hépatiques et principalement au voisinage des espaces portes et des fissures de Kiernan. On sait que sur ces constatations d'ordre microscopique et aussi sur les résultats des examens chimiques du foie. Hunter a édifié une théorie pathogénique intéressante de l'anémie pernicieuse progressive. C'est là un point sur lequel nous reviendrons d'ailleurs tout à l'heure.

« 4° *Hyperhépatie*. — Gilbert et Garnier dans leurs communications, déjà citées à la Société de biologie, ont insisté sur l'hypertrophie du foie au cours de l'anémie pernicieuse. Dans leurs cas ils ont noté l'augmentation de poids et de volume de cet organe. Se basant d'autre part sur les résultats de l'examen microscopiques qui leur a montré l'intégrité relative du parenchyme, c'est-à-

dire l'absence de lésions importantes des éléments cellulaires, et en outre l'hyperplasie de parenchyme, ils en ont conclu que l'hypertrophie constitue la modification fondamentale du foie dans certains cas d'anémie pernicieuse. Cette hyperhépatie s'expliquerait, soit par l'exagération de la fonction martiale de l'organe, soit par l'exagération de ses fonctions sanguiformatives, luttant contre l'appauvrissement du sang, soit enfin par son adaptation dans un milieu anémique. A ce dernier point de vue l'hyperhépatie serait donc à rapprocher de l'hyperglobulie des altitudes.

« Dans nos trois observations nous avons constamment trouvé une augmentation de volume du foie ; dans l'observation I, l'organe n'a pas été pesé, mais les constatations soit cliniques, soit anatomiques nous ont fait noter son hypertrophie ; dans l'observation II, le foie pesait 1870 grammes ; dans l'observation III, 1800 grammes.

« Ces chiffres que nous avons trouvés sont loin d'atteindre ceux relatés par Gilbert et Garnier dans trois de leurs cas (2300 gr., 2560 gr. et 3000 gr.) Néanmoins l'augmentation de poids est, on le voit, notable. Nous devons ajouter que l'examen microscopique nous a montré que la plupart des cellules hépatiques présentent des lésions légères et qui probablement n'entravent pas leur fonctionnement. Mais nous n'avons pas constaté de signes d'activité proliférative anormale. Nous nous contentons donc d'exposer nos résultats sans vouloir, ni pouvoir, croyons-nous, en tirer des conclusions fermes au sujet de l'hyperhépatie dans les trois cas de maladie de Biermer soumis à notre observation.

« 5° *Lésions interstitielles.* — La question des lésions interstitielles dans le foie des anémies pernicieuses a été discutée et diversement tranchée. Planchard, dans sa thèse, rapporte un cas où l'examen microscopique du foie permit de constater de l'infiltration leucocytaire dans les espaces portes et aussi une dilatation anormale des vaisseaux intralobulaires qui contiennent un nombre considérable de globules blancs.

« Par contre, Hanot et Legry, dans leur observation, notent l'absence de sclérose et de tout travail irritatif dans le tissu conjonctif du foie, l'absence de lésions des capillaires, des artérioles ou des veinules, et aussi l'absence de dilatation des espaces intertrabéculaires.

« L'un de nous, en 1897, a constaté, dans un cas dont nous rapportons aujourd'hui un résumé (observation II), des lésions interstitielles indiscutables. Dans les grosses travées glissoniennes et dans les espaces portes, il notait une infiltration inflammatoire à localisation surtout péri-biliaire avec inflammation catarrhale des canaux biliaires. Ces altérations interstitielles insolites lui paraissent devoir être rapportées à des lésions antérieures du tube digestif et ne se rattacher qu'indirectement au mécanisme de l'anémie pernicieuse.

« En 1899, des lésions interstitielles assez analogues furent retrouvées dans un nouveau cas (observation III) d'anémie pernicieuse publiée par l'un de nous en collaboration avec M. F. Barjon. Ici encore, dans les espaces portes, on trouvait une énorme infiltration leucocytaire, sans qu'il fut permis de lui attribuer une localisation élective, péri-biliaire plutôt que périvasculaire. En outre, les capillaires sanguins

intra-lobulaires étaient dilatés et bourrés de globules blancs qui formaient en certains points des anses analogues aux petits nodules infectieux décrits par Gastou dans le foie infecté. Ce processus inflammatoire nous parut être lié à une toxi-infection d'origine intestinale; nous en trouvions d'ailleurs la porte d'entrée au niveau d'ulcérations de divers âges semées le long du gros intestin.

« Enfin, dans l'observation inédite que nous relatons aujourd'hui *in extenso* (observation III), nous avons noté aussi l'infiltration leucocytaire des espaces portes et des grosses travées glissoniennes. Ici les lésions interstitielles sont cependant moins marquées que dans les deux autres cas.

On peut donc rencontrer dans le foie de l'anémie pernicieuse des lésions interstitielles d'allure inflammatoire et probablement avec une certaine fréquence. Dans deux de leurs observations, Gilbert et Garnier notent seulement que les espaces portes sont plus riches en noyaux qu'à l'état normal; mais dans le foie de l'anémie expérimentale post-hémorragique ils ont trouvé « un aggran-
« dissement des espaces portes qui contiennent beau-
« coup de leucocytes. Les angles de ces espaces se pro-
« longent à travers le parenchyme sous forme de traî-
« nées leucocytes allant rejoindre les angles de l'espace
« voisin. En dehors de l'espace et des travées de Kier-
« man, les leucocytes se réunissent parfois en plein
« parenchyme, de manière à former des nodules ana-
« logues à ceux que l'on rencontre dans le foie infec-
« tieux. Gilbert et Garnier considèrent cette altération
« du tissu conjonctif hépatique, cette affluence de leu-

« cocytes dans les espaces portes et cette formation de
« nodules inflammatoires comme dues à une infection
« secondaire à l'altération parenchymateuse. »

On peut conclure de cette citation que certaines altérations du foie dans l'anémie pernicieuse sont nettement d'ordre inflammatoire, de même que les altérations du tractus gastro-intestinal. Ces lésions, quoique très inconstantes, sont cependant fréquentes et méritaient que l'on s'y arrêtât longuement. Nous sommes en mesure maintenant d'aborder l'étude d'une théorie pathogénique de l'anémie de Biermer basée sur les altérations et sur les troubles entéro-hépatiques.

CHAPITRE III

Rôle de l'élément entéro-hépatique dans la pathogénie de l'anémie pernicieuse progressive.

Les travaux modernes tendent à admettre comme cause première de l'anémie pernicieuse une intoxication. Une toxine, résultant soit de la putréfaction de matières alimentaires, soit de l'activité sécrétante d'un micro-organisme, naîtrait dans le tube digestif. Puis elle en traverserait les parois, en les altérant quelquefois, passerait dans le torrent circulatoire, et y produirait une destruction rapide des globules rouges.

Cette manière de voir remonte, comme nous l'avons déjà exposé dans notre historique, à Silbermann (1886). Nous avons signalé les recherches expérimentales de Tallqvist, Sandoz (1887), de Hunter (1888). Ce dernier auteur s'appuyait particulièrement sur la grande abondance de pigment ferrique dans le foie, révélée par l'examen direct et par le dosage chimique et aussi sur les résultats de ses expériences avec la toluylènediamine.

De nos jours (1900) date le travail très important de Schaumann : « l'anémie pernicieuse à la lumière de l'hypothèse moderne d'une intoxication ». Une étude de Grawitz (Berliner Klin. Woch. 1902) expose la théorie de l'origine *entérogène de l'anémie pernicieuse*. Enfin dans leur dernier travail sur cette question (*Lyon médical*, 1902), MM. Bret et Cade cherchent à expliquer le rôle pathogénique des lésions du foie dans l'anémie pernicieuse.

Tels sont les travaux les plus récents sur la pathogénie de l'anémie pernicieuse. Les résultats de notre enquête faite au chapitre II, peuvent-ils contribuer à jeter encore plus de jour sur cette question obscure entre toutes ?

Nous constatons dans un grand nombre de cas d'anémie pernicieuse deux faits :

1° D'une part une anémie extrême.

2° D'autre part des altérations du tube digestif et du foie.

Y a-t-il un lien de cause à effet entre ces deux faits ? Pour répondre à cette question, examinons d'abord les lésions du tube digestif : leurs rapports avec l'anémie pernicieuse ne peuvent être que de trois sortes :

1° Les lésions du tube digestif sont la cause de l'anémie.

2° L'anémie est la cause de ces lésions.

3° L'anémie et les lésions relèvent d'une cause commune.

Nous avons vu dans le chapitre précédent que les altérations du tractus gastro-intestinal étaient inconstantes ou banales. Cela plaide contre la première hypothèse. En second lieu, l'anémie n'est pas la cause

des lésions du tube digestif, car on ne rencontre pas celles-ci dans les autres états anémiques.

Il est donc logique d'admettre que les deux faits dont nous cherchons les rapports réciproques sont des effets d'une même cause. Il est possible que cette cause soit une intoxication. Néanmoins, ces lésions digestives doivent entrer en ligne de compte dans l'interprétation des troubles digestifs si fréquents au cours de l'anémie pernicieuse.

Comment expliquer maintenant les altérations histologiques du foie ? Nous avons vu que les cellules hépatiques d'une part étaient dégénérées, et que d'autre part le tissu interstitiel était parfois le siège d'un processus inflammatoire. Ces troubles ne peuvent être rapportés qu'à deux causes : un microbe en circulation dans le sang, ou une toxine amenée au foie par la circulation. Comme l'on n'a pu déceler jusqu'ici de microbes dans le sang, une intoxication paraît seule pouvoir expliquer l'état du foie dans l'anémie pernicieuse.

Les lésions interstitielles du foie, comme les altérations du tube gastro-intestinal sont de même nature : Elles relèvent d'une inflammation. La présence d'une infiltration de petites cellules rondes le prouve. L'aspect de foie infecté dans certains cas plaide dans le même sens, quant aux lésions parenchymateuses du foie elles sont d'ordre dégénératif, mais elles sont ordinairement comme nous l'avons dit, peu accusées, consistant surtout dans une surcharge pigmentaire et accessoirement dans un processus, le plus souvent discret, de stéatose. Sont-elles en rapport de causalité avec la destruction des globules rouges ? Cela est possible et probable : Sandoz, Hunter,

Schaumann l'admettent formellement. Ces auteurs se sont basés sur des expériences pour l'affirmer. Hunter produisait une anémie pernicieuse en employant le pyrogallol ou la toluylènediamine. Schaumann employait de la pulpe de botriocéphale et arrivait au même résultat.

Quant à l'origine de la substance toxique, Grawitz suppose qu'elle peut se former dans l'intestin par une certaine fermentation des matières albuminoïdes. Cette fermentation peut être favorisée par l'absence de sécrétion de l'acide chlorhydrique que l'on remarque dans beaucoup de cas d'anémie pernicieuse. Hunter en fait une sécrétion microbienne produite dans certaines conditions favorables par des microbes de nature encore indéterminée, mais spécifique, dans le tube digestif.

Ce ne sont là que des hypothèses. Contentons-nous d'admettre l'existence possible d'un poison destructeur des globules rouges, d'origine inconnue, prenant naissance dans le tube digestif.

Les travaux allemands récents, rassemblés par Schaumann dans sa publication de 1900, tendent à réunir toutes les anémies pernicieuses, secondaires et proto-pathique dans un même groupe. Pour Schaumann ces anémies sont de même nature et dépendent toutes d'une intoxication gastro-intestinale.

C'est là une tendance à admettre que l'anémie pernicieuse est une maladie spéciale, à cause toujours semblable, cette cause étant une intoxication.

Nous ne serons pas aussi formels dans nos conclusions. Sans doute, la toxi-infection entéro-hépatique est fréquente, comme le sont les lésions du foie et de

l'intestin. Mais comme ces lésions aussi, elle ne paraît pas constante et par suite est insuffisante à caractériser une espèce morbide. D'ailleurs, elle n'est point nécessaire : n'existe-t-il point des anémies pernicieuses absolument légitimes liées à des pertes de sang répétées et prolongées ?

Dans les cas d'anémie pernicieuse très nets, où le diagnostic s'impose, dans lesquels l'autopsie et l'anatomie microscopique mettent en évidence un intestin et un foie toxi-infectieux, on pourrait conclure qu'il s'agit d'une maladie spéciale, causée par une toxi-infection. Mais encore s'impose cette restriction : que pour avoir une maladie toxi-infectieuse spécifique, il faudrait que la toxine fût toujours la même dans chaque cas. Or, l'expérience a démontré que l'anémie pernicieuse pouvait être causée par les poisons les plus divers : pyrogallol, toluylendiamine, oxyde de carbone, pulpe de botriocéphale, etc. Tallqvist, tout récemment, a montré par exemple que cette pulpe de betriocéphale, injectée à l'animal, donnait une anémie grave.

Cette diversité des toxines pouvant produire la maladie de Biermer tendrait à nous faire rejeter l'idée d'entité morbide.

Des recherches ultérieures établiront peut-être d'une façon plus certaine l'existence d'une toxine gastro-intestinale et son action sur le foie et l'intestin. Mais, pour l'instant, les lésions de ces deux organes sont trop contingentes, trop inconstantes et trop variables de degré pour nous faire appuyer dans le sens vers lequel tendent un certain nombre de travaux récents, surtout en Allemagne, à savoir que l'anémie pernicieuse est

une entité morbide (Schaumann, Grawitz, etc...) Ces auteurs sont loin d'affirmer cette proposition, qui serait certainement téméraire, mais leurs efforts portent sur la démonstration d'une origine toxique entérogène, toujours semblable, de l'anémie pernicieuse. Si cela se trouvait démontré, on aurait du même coup trouvé le critérium tant cherché de l'anémie pernicieuse. La pathogénie réunirait tous ces cas qui peuvent varier au point de vue clinique, anatomo-pathologique et hématologique. On aurait donc véritablement démontré que l'anémie pernicieuse est vraiment une maladie et non point un syndrome. Cette démonstration serait loin de choquer les cliniciens, qui, depuis longtemps, ont reconnu, au milieu des anémies extrêmes, une forme que ses caractères symptomatiques, son aspect général et sa marche semblaient nettement différencier, et que sa formule hématologique (au moins dans ses grandes lignes) et l'absence de lésions viscérales importantes paraissaient aussi différencier.

CONCLUSIONS

De nos recherches, il découle :

a) Les troubles digestifs, soit à l'origine, soit dans le cours de l'anémie pernicieuse progressive protopathique, sont fréquents.

b) Fréquentes aussi, mais inconstantes cependant, et banales sont les lésions du tractus gastro-intestinal dans cette affection.

c) Le foie est presque toujours altéré, au moins à un degré léger. Ces altérations consistent : dans la surcharge pigmentaire qui est la plus constante, souvent aussi dans un certain degré de stéatose surtout péri-lobulaire, quelquefois dans des foyers de nécrose cellulaire. Nous insistons particulièrement sur les lésions interstitielles et l'aspect infecté du foie dans certains cas.

d) Les troubles et les lésions entéro-hépatiques dans la maladie de Biermer peuvent jouer un rôle dans son évolution, mais elles sont le plus souvent secondaires,

croyons-nous. En tout cas, elles sont à rapprocher des travaux récents, surtout expérimentaux, tendant à démontrer l'origine entérogène et toxique de la maladie.

e) Existe-t-il une entité morbide, c'est-à-dire une forme d'anémie pernicieuse progressive protopathique, individualisée par ses symptômes, ou par ses lésions, ou par ses causes et son mécanisme pathogénique ? Ou bien la maladie de Biermer, même réduite dans son territoire, n'est-elle qu'un syndrome ? C'est là une question toujours discutable, un problème toujours pendant. Et nos recherches personnelles ne nous permettent point de répondre à cette question et de résoudre définitivement ce problème.

Vu :

Le Président de la Thèse,

SOULIER.

Vu :

Pour le doyen, l'assesseur

LACASSAGNE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 16 décembre 1902.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université

GABRIEL COMPAYRÉ.

OBSERVATIONS

Toutes ces observations ont été prises dans le Service de la Clinique de M. le professeur BONDET.

OBSERVATION I

(Extraite du travail de MM. J. BRET et A. CADE. *Lyon médical*, 5 octobre 1902.)

Observation clinique. — E..., âgé de 49 ans, manœuvre, entre le 17 juin 1901, dans le service de la clinique de M. le professeur Bondet, alors suppléé par M. le professeur agrégé Chatin.

L'interrogatoire du malade ne fournit aucun renseignement intéressant sur ses antécédents héréditaires ou personnels. Son frère et sa mère sont morts d'affections indéterminées. Il a toujours eu une excellente santé ; jamais de maladies aiguës. Il a fait, sans aucun incident morbide, cinq ans de service militaire. Jamais de maladies vénériennes, pas d'alcoolisme.

L'affection actuelle, pour laquelle le malade entre à l'hôpital, a débuté en septembre 1900. Le premier symptôme qui attira son attention fut un œdème intermittent des membres inférieurs, œdème surtout vespéral. Il put néanmoins continuer à

travailler jusqu'au mois de janvier 1901. Son appétit allait en diminuant et ses forces baissaient. Aussi dut-il s'aliter dès le mois de janvier.

Depuis lors, aucun symptôme nouveau n'est apparu, mais la faiblesse est allée sans cesse en s'aggravant et le tégument a pris une teinte jaune paille assez accentuée.

A l'examen du malade, le jour de son entrée, on est frappé dès d'abord par cette teinte cireuse et par l'aspect très cachectique qu'il présente. Il lui est impossible de s'asseoir sur son lit et de se maintenir dans cette position sans être soutenu. Il répond avec peine aux questions qu'on lui pose. Il n'accuse aucun trouble fonctionnel. Jamais de vomissements, sauf un seul il y a quelques jours. Depuis quatre ou cinq jours la *diarrhée* s'est installée.

L'abdomen est souple, la palpation profonde éveille une légère douleur dans la région épigastrique à droite de la ligne médiane, et la défense musculaire est un peu plus forte au niveau du grand droit. On ne sent pas de tumeur.

L'estomac est un peu dilaté et clapote.

Le foie est plutôt petit.

Il n'y a rien d'anormal du côté des poumons.

Du côté des membres inférieurs, on note un peu d'œdème périmalléolaire.

Pas de ganglions sus-claviculaires.

En présence de ces symptômes, on était naturellement porté tout d'abord à attribuer au développement d'une néoplasie viscérale latente les phénomènes observés, malgré l'absence de troubles fonctionnels précis et de signes de localisation. L'examen du sang s'imposait. Nous l'avons pratiqué le jour même de l'entrée.

Examen hématologique. — La numération globulaire nous a fourni les chiffres suivants :

Globules rouges	595.200	par m.m. cube
Globules blancs	6.200	» . »

Sur des préparations sèches, nous constatons que les éléments figurés sont très clairsemés. On trouve des globules rouges de dimensions très variables, des globules grands et moyens, et surtout beaucoup de globules nains. Un grand nombre d'hématies sont déformées, crénelées, en raquette, en poire, etc. Leur protoplasma est vacuolé. Enfin il existe des globules à noyau, particulièrement du type mégaloblastique.

Nous n'avons pas noté de modifications des leucocytes.

Ces constatations hématologiques nous permettent de porter le diagnostic d'anémie pernicieuse.

Ce diagnostic fut d'ailleurs rapidement vérifié. Le malade succombait, en effet, dès la première nuit de son séjour à l'Hôtel-Dieu.

Examen anatomo-pathologique. — L'autopsie est pratiquée le 19 juin.

Les poumons sont sains ; ils présentent seulement un peu d'emphysème et un aspect très anémique. *Pas de tuberculose.*

Le cœur est flasque, offre de la surcharge graisseuse. Le myocarde est décoloré, et nous notons sur la surface endocardique l'aspect bigarré, indice de la dégénérescence graisseuse.

Le foie est augmenté de volume. Il présente de la péri-hépatite et se trouve relié au diaphragme par des tractus fibreux.

Sur la coupe, les grosses gaines glissonniennes paraissent nettement augmentées d'épaisseur.

La rate est grosse. Sa consistance est normale.

Les reins n'offrent pas d'altérations macroscopiques.

Du côté du *tube digestif*, nous trouvons des lésions intéressantes :

A la surface de la muqueuse stomacale, au voisinage du pylore existe une ulcération peu profonde, plane, du diamètre d'une pièce de un franc. Pas de tumeur sous-jacente à cette ulcération.

Sur l'intestin grêle et sur le cæcum on trouve aussi des ulcérations réunies ordinairement par îlots. Leur présence se

devine déjà extérieurement où elles apparaissent sous forme de taches décolorées, entourées d'un liseré noir. De ces ulcérations, les unes siègent sur le bord libre des valvules conniventes dont elles suivent les festons, les autres occupent certaines plaques de Peyer; d'autres enfin, irrégulièrement réparties, ont une forme très variable, avec des bords polycyclique. Toutes ces pertes de substance sont très superficielles; à leur niveau existe un magma noirâtre adhérent, formé de sang et de matières fécales.

Dans le mésentère les ganglions sont peu augmentés de volume, de consistance ferme, gros comme des pois ou de petites amandes.

Il n'existe nulle part trace d'un processus néoplasique, le pancréas, la prostate, le corps thyroïde paraissent macrascopiquement sains.

Examen histologique. — Nous avons prélevé pour l'examen histologique des fragments de foie que nous avons fixé par l'alcool.

Sur nos préparations, nous constatons dans les espaces portes et dans les grosses travées glissonniennes l'existence d'une infiltration très nette par de petites cellules arrondies, à noyau très chromatique et diffusément coloré; bref, des éléments analogues aux lymphocytes. Il est impossible d'affirmer que cette infiltration prédomnie autour des conduits biliaires ou autour des vaisseaux sanguins. Certains espaces sont complètement remplis par ces petites cellules.

Pas de sclérose.

Les travées cellulaires sont écartées les unes des autres par des capillaires dilatés. Les cellules hépatiques ont, en général, un protoplasma homogène ou finement grenu. Dans les cellules qui avoisinent les espaces portes, le protoplasma est semé de grains de pigment jaune ocre. Ces éléments plus sombres forment à la marge des lobules, une limite nette qui en accuse avec précision le contour.

Quant à la dégénérescence graisseuse, elle est certainement

discrète, si tant est qu'elle existe dans ce foie ; la fixation par l'alcool ne nous ayant point permis d'y mettre la graisse en évidence. En tout cas, les cellules ne présentent pas ces vacuoles qu'offrent après la fixation par l'alcool des cellules hépatiques frappées de surcharge ou de dégénérescence adipeuse.

OBSERVATION II

Publiée dans la *Province Médicale*, 1897 (1) et dans la thèse de Gaudin
Lyon, 1897-98

Le nommé X..., âgé de trente-huit ans, exerçait la profession de mécanicien. L'affection pour laquelle il est entré dans le service de la clinique date de Noël de l'année dernière (1895). Elle a eu comme point de départ un traumatisme grave auquel le malade attribue l'origine de sa maladie. A cette époque, il recut en pleine poitrine le choc d'une manivelle actionnant un treuil. Le malade fut projeté à la renverse, perdit connaissance et consécutivement une large ecchymose s'étendit sur toute la région précordiale.

Profondément ébranlé par ce traumatisme, le malade essaya vainement de reprendre son travail et, peu à peu, il vit se développer les malaises pour lesquels il entra à l'hôpital le 22 avril 1896.

Antérieurement à cet accident, les antécédents personnels du malade n'offrent aucune particularité intéressante. On n'y relève aucune maladie infectieuse, sauf la rougeole à l'âge de 7 ans. D'autre part, il se trouvait dans les conditions de bien-être relatif d'un ouvrier aisé, n'ayant jamais eu à subir de privations. Indemne de toute tare alcoolique, ce malade paraît, en somme, avoir joui d'une bonne santé jusqu'au jour où est survenu l'accident relaté plus haut.

(1) BRET. — Remarques sur l'étiologie et l'anatomie pathologique de l'anémie pernicieuse. (*Province médicale*, 1897).

Il commença alors à ressentir une lassitude spéciale, une faiblesse générale de tous les membres, accompagnée de douleur lorsqu'il faisait un effort un peu considérable avec les bras. A ces troubles subjectifs de la première heure, vint s'ajouter plus tard une dyspnée hors de proportion avec l'effort accompli, survenant à l'occasion du moindre mouvement et accompagnée de palpitations. Un peu plus tard, le malade perdit l'appétit, les digestions devinrent difficiles, il eut de la diarrhée.

A son entrée, nous trouvons un malade dont tout le tégument offre une pâleur spéciale participant à la fois de la teinte cireuse des individus ayant subi de grandes pertes sanguines et de la pâleur particulière aux cancéreux. Les muqueuses sont complètement décolorées. Le malade paraît comme exsangue, il ne peut rester assis sur son lit d'une façon un peu prolongée, sans éprouver aussitôt des défaillances et du vertige. Les jambes sont le siège d'un oedème fugace.

Le sang tiré d'une piqûre faite à la pulpe de l'index est très pâle, il ressemble à de l'eau teintée.

La numération des globules rouges donne 570.000 globules. La teneur du sang en hémoglobine est relativement élevée. La valeur globulaire est nettement augmentée. La numération des globules rouges faite à diverses périodes de la maladie n'a jamais accusé un chiffre supérieur à 600.000 globules rouges. Il n'y a pas de leucocytose.

L'examen du cœur montre que la pointe est manifestement abaissée et bat près de la sixième côte, en dehors de la ligne mamelonnaire. A l'auscultation, la région précordiale est le siège de bruits de souffle que l'on peut localiser : l'un à gauche au niveau de la pointe, l'autre à droite au niveau de l'orifice tricuspidien. Il existe, en outre, un pouls veineux manifeste.

Si l'on poursuit cet examen de l'appareil cardio-vasculaire, on note, en outre, d'autres symptômes. Les veines du cou sont le siège d'un souffle continu, ayant les caractères d'un bruit de rouet. On perçoit également un souffle oculaire des plumes.

Le pouls oscille entre 90 et 100 pulsations. La tension artérielle est de 9 degrés au sphygmomanomètre de Potain.

Le foie, un peu gros, dépasse les fausses côtes.

Tel était l'état du malade à son entrée dans le service. On prescrivit un traitement arsenical et ferrugineux. On essaya même, sans succès d'ailleurs, de lui faire ingérer de la moelle osseuse fraîche. Tout cela resta sans effet ; le malade allait en s'affaiblissant chaque jour davantage. Il eut dans les derniers temps quelques hémorragies. On constata, à l'aide de l'ophthalmoscope, la présence d'hémorragies rétinienne punctiformes. Une inappétence absolue, de la lenteur de digestion, de la diarrhée, marquèrent également toute cette période de la vie du malade qui finit par succomber le 3 juin 1896.

Autopsie. — Après ouverture du cadavre, on trouve des poumons pâles, anémiques et emphysémateux, présentant un oedème considérable des bases. Il y a, en outre, un hydrothorax double, mais peu abondant.

Le cœur, après avoir été préalablement détaché de la cavité thoracique, est pesé ; son poids est de 400 grammes. On y remarqua une surcharge graisseuse énorme.

Au niveau des sillons, on trouve un myocarde pâle et graisseux sur la coupe. Il y a, en outre, un pointillé jaunâtre très confluent, visible par transparence sous l'endocarde à la face interne des ventricules. Les valvules n'offrent pas d'altérations visibles, sauf un état criblé peu marqué de la valvule aortique. L'aorte ascendante présente une plaque jaune d'athérome.

Le foie assez gros pèse 1870 grammes, il n'offre pas de sclérose, il a une coloration jaune brun, il a un aspect gras, mais n'est pas décoloré. La rate pèse 160 grammes, les reins droit et gauche 140 grammes ; ceux-ci offrent une coloration blanchâtre très caractéristique, très marquée, surtout au niveau de la substance corticale. (Reins anémiques ?)

Les autres organes : le corps thyroïde, les organes génitaux, l'estomac, l'intestin n'offrent aucune altération visible.

Examen histologique. — 1° Foie. — Les altérations du foie sont de deux ordres : 1° les unes relèvent de la stase sanguine et sont constituées par une ectasie des capillaires et des veines sus-hépatiques; 2° les autres sont de nature inflammatoire et portent sur les prolongements glissonniens intrahépatiques les plus importants et en particulier sur les voies biliaires.

L'on constate à un faible grossissement que les zones d'ectasie capillaire forment des anneaux complets autour des espaces portes; ceux-ci, inclus au centre de l'ensemble des trabécules hépatiques, qui offrent une orientation normale, sont entourés par des régions de parenchyme dans lesquels les cellules hépatiques ont subi une atrophie considérable.

Cette zone d'atrophie trabéculaire se différencie de la précédente par son aspect clair et par l'accumulation de globules rouges sur certains points. On y remarque la coupe de deux ou trois veines sus-hépatiques réunies entre elles par des cordons de capillaires et les vestiges de cellules hépatiques réduites à l'état de blocs vitreux dans lesquels le noyau lui-même ne se colore plus. Par contre, les parois des capillaires présentent une épaisseur insolite et dessinent une réticulation très nette. En résumé, l'aspect des lésions est celui d'une cirrhose cardiaque au début.

Sur les coupes dans lesquelles se trouvent figurés des prolongements importants de la capsule de Glisson, on constate des modifications importantes du côté des voies biliaires. C'est surtout une inflammation catarrhale accompagnée d'une accumulation considérable de petites cellules rondes au voisinage des canaux biliaires de divers ordres et autour des formations acineuses qui les accompagnent. D'autre part, on remarque dans la lumière du canal une accumulation considérable de cellules cylindriques, dont les unes sont plus ou moins irrégulièrement distribuées et dont les autres, au contraire, s'ordonnent en surface de revêtement.

Les petites cellules rondes accumulées au voisinage des voies biliaires y forment des traînées diffuses et souvent aussi des nappes d'une étendue considérable.

Il existe à la limite de la gaine conjonctive glissonnienne, au contact même du parenchyme hépatique, une ligne continue constituée par des petites cellules rondes formant une sorte de barrière inflammatoire.

Cette prolifération de petites cellules se remarque également au sein des espaces portes et au niveau des fissures; de plus, on voit très fréquemment ces amas de cellules se continuer par des néocanalicules biliaires qui semblent résulter d'une adaptation particulière de ces cellules. Il est à noter que les néocanalicules se rencontrent en très grand nombre sur les préparations.

Les cellules hépatiques sont fortement pigmentées et très rares sont celles qui offrent à leur intérieur des vésicules adipeuses. La stéatose est très peu marquée.

2° *Examen du cœur.* — a) *Paroi du ventricule gauche.* — Le tissu conjonctif ne présente aucune altération; sur aucune préparation on ne trouve de traces de sclérose pas plus qu'aucun amas de cellules rondes. Les espaces interfasciculaires sont occupés par du tissu conjonctif lâche entourant des vaisseaux dont les tuniques ont une structure absolument normale. Les fibres musculaires sont par contre considérablement altérées, la striation est encore visible sur la plupart d'entre elles, mais elles présentent à leur partie centrale des vacuoles assez larges entourées d'une ceinture plus ou moins épaisse de substance contractile.

A un très fort grossissement, on constate qu'un très grand nombre de cylindres contractiles ont disparu et que les fibrilles présentent entre elles un écartement notable; ce qui donne aux coupes transversales des fibres cardiaques l'aspect désigné sous le nom d'exagération de la striation longitudinale. Dans les fibres vues en long, la partie centrale est occupée par un noyau volumineux, non déformé et qui semble entouré d'une matière granuleuse, parfois légèrement teintée en jaune ou par des grains de pigment. Cette substance paraît être de nature protoplasmique et occupe au centre de la fibre la place des cylindres primitifs disparus (dégénérescence hyperplasique).

b) Coupe d'un pilier de la mitrale. — Les altérations dégénératives sont encore plus accentuées dans la plupart des fibres sectionnées transversalement. Un tiers ou la moitié de la substance contractile a disparu, remplacée par de larges vacuoles claires. La résorption des cylindres primitifs peut atteindre un degré tel qu'il n'en persiste qu'une mince ceinture à la périphérie de la fibre.

Sur certains points, les fibres musculaires ont totalement disparu et leur situation dans la coupe transversale de pilier n'est plus indiquée que par un réseau dont les mailles sont vides ou bien occupées par un noyau déformé et dont les brins sont constitués par une condensation, un épaissement des espaces conjonctifs interfasciculaires:

Le tissu conjonctif sous-endocardique est plus développé que normalement, les vaisseaux sont ectasiés et entourés de tissu conjonctif dense ne présentant que des cellules plates. Il n'existe nulle trace de leucocytose, ni de prolifération des cellules rondes, les plaques de sclérose ne rencontrent qu'au pourtour des vaisseaux.

3° *Examen des reins.* — Il n'existe pas de lésions interstitielles, les glomérules présentent un degré marqué d'ectasie de leurs anses capillaires. Les tubes contournés sont élargis; beaucoup montrent une lumière assez large, circonscrite par une lanière protoplasmique parsemée de noyaux rares. Ailleurs, ces tubes n'offrent plus un seul noyau coloré; les cellules ont perdu toute individualité. le protoplasma de chacune d'elles forme sur les bords du tube une masse homogène, tandis que, au centre, il se résout en un fin réticulum dont les mailles renferment parfois des vacuoles claires.

OBSERVATION III

(BARJON et CADE. — Un cas d'anémie pernicieuse.

Lyon médical, 19 août 1900

M. J..., âgé de 40 ans, demeurant à Lyon, exerçant la profession de charpentier, entre le 28 novembre 1899, dans le

service de la clinique, salle Saint-Augustin. Cet homme n'accuse aucun antécédent intéressant, tant héréditaire que personnel.

Son père est mort accidentellement, sa mère a succombé à 45 ans à une affection indéterminée. Il a perdu une sœur en bas âge et a encore un frère et une sœur en bonne santé. Il a eu trois enfants dont un est mort dans la première enfance, les autres vivent et se portent bien.

Il nie tout antécédent vénérien. Il n'accuse que des habitudes d'alcoolisme modéré : buvant au maximum un litre et demi de vin par jour, assez rarement un petit verre d'eau-de-vie, et tous les quatre ou cinq jours un verre d'absinthe.

Il n'a présenté antérieurement aucune maladie sérieuse.

L'affection actuelle a débuté, il y a 2 mois et demi, insidieusement, par des phénomènes pulmonaires ; un peu de toux, mais accompagnée d'une expectoration rare et jamais sanglante ; le symptôme dominant était une oppression survenant rapidement sous l'influence des efforts et pouvant s'accompagner de palpitations. En même temps, et sans qu'il eût éprouvé d'autres troubles fonctionnels et en particulier des troubles digestifs, le malade se mit à maigrir et à perdre ses forces.

Quinze jours avant d'entrer à l'hôpital survinrent des hémorragies gingivales, puis des hémorragies nasales, ou mieux des hémorragies par la seule narine gauche, qui persistèrent, peu abondantes d'ailleurs, mais revenant tous les jours ou tous les deux jours sous forme d'un écoulement goutte à goutte prolongé.

C'est à la même date que celle du début des hémorragies que le malade remarqua pour la première fois un peu d'œdème des jambes et des pieds.

Le 28 novembre, il entre donc à l'hôpital et il nous frappe tout d'abord par son teint d'une pâleur extrême, d'une pâleur de cire avec une teinte subictérique des conjonctives. Aux membres inférieurs existe un œdème mou, blanc, prenant facilement l'empreinte du doigt, occupant les pieds et les

jambes et remontant le long de la face postéro-interne des cuisses.

L'exploration de l'*abdomen* permet de constater une légère hypertrophie du *foie*, dont on sent nettement le bord tranchant, mince, régulier, mats induré, et dont la matité commençant en haut à la sixième côte déborde en bas de un travers de doigt le rebord costal sur la ligne mamelonnaire.

La *rate* est augmentée de volume, sa matité accrue, tant dans son diamètre vertical que dans son diamètre transversal, et son pôle inférieur, perceptible à la palpation profonde de l'hypochondre.

Le *cœur* a sa pointe qui bat dans le cinquième espace, un peu abaissée, mais sans déviation notable. On la localise aisément. Il n'existe pas de battements épigastriques. La matité précordiale est légèrement accrue dans les divers diamètres. A l'auscultation, les bruits sont réguliers, accélérés. On note à la pointe un souffle systolique assez intense, mais de timbre doux, ne se propageant pas dans l'aisselle. Dans la région moyenne du cœur, on perçoit un bruit méso-systolique, un peu rude, qui revêt les caractères d'un bruit de frottement.

Le *pouls* radial est régulier, accéléré (112), de tension affaiblie. Les veines du cou n'offrent pas de congestion bien marquée, néanmoins on peut obtenir un certain degré de reflux hépato-jugulaire. Dans les vaisseaux du cou, l'auscultation révèle l'existence d'un bruit de souffle continu, avec renforcements. Il en est de même au niveau des globes oculaires, pas de souffle temporal.

L'examen soigneux des *poumons* révèle au sommet gauche, de la diminution d'ampleur du murmure vésiculaire, une inspiration légèrement saccadée et une expiration un peu prolongée. Au sommet droit existe de la submatité en avant, avec exagération des vibrations, et à l'auscultation, on note une inspiration obscurcie; une expiration bruyante et un retentissement plus marqué de la voix et de la toux, mais sans aucun râle.

L'expectoration est nulle.

Du côté des gencives on ne remarque rien d'anormal. La dentition est en mauvais état. La langue est humide, normale.

La température est sub-fébrile, 38°2. Les urines sont claires, colorées, abondantes, ne contiennent ni albumine, ni sucre. La réaction de Gmelin est négative.

En présence de ces phénomènes, et malgré des indices d'induration légère des sommets pulmonaires, se posait l'hypothèse d'anémie pernicieuse. L'examen hématologique venait d'ailleurs, dès le lendemain, lui apporter un sérieux appoint.

Et d'autre part, l'évolution rapidement progressive de l'affection plaidait encore en faveur de l'existence du syndrome de Biermer.

Le malade continuait à maigrir, à se cachectiser, incapable d'efforts et constamment enfoncé dans son lit. Les œdèmes persistaient, les hémorragies nasales et gingivales se renouvelaient fréquemment devenant bientôt presque incessantes. Les souffles vasculaires restaient aussi intenses.

Le 6 décembre l'examen ophtalmoscopique permettait de noter une papille légèrement décolorée et tout autour d'elle des hémorragies le long des vaisseaux.

Le même jour, M. P. Courmont pratiquait l'ensemencement du sang de ce malade, mais cet essai restait sans résultat.

Pendant les huit premiers jours, la température restait constamment fébrile ou subfébrile, oscillant autour de 38° et dépassant seulement un jour 39°.

En dépit du traitement arsenical (injections intra-rectales de cacodylate de soude) longtemps prolongé, l'état du malade allait progressivement en s'aggravant.

Les phénomènes pulmonaires étaient cependant presque nuls et à aucun moment nous ne pûmes noter de troubles digestifs, ni de selles sanglantes.

Le malade mourut sans complications et par ce simple fait des progrès de sa cachectisation le 22 janvier, près de deux mois après son entrée à l'hôpital et quatre mois environ après le début de son affection.

EXAMEN HÉMATOLOGIQUE. — Les globules rouges et les globules blancs ont été numérés à deux reprises, et cela avec l'appareil de Hayem et Nàchet.

Le 30 novembre, globules rouges, 800.000; globules blancs 8.000.

Le 15 janvier, globules rouges 545.000; globules blancs 3.000.

A trois reprises, nous avons fait des préparations sèches de sang pour l'étude morphologique des globules. Ces préparations ont été fixées par l'alcool-éther, par l'acide chromique à 1 %, ou par la chaleur. Les colorations ont été obtenues au moyen de l'hématéine, de l'éosine et de l'orangé G.

Etude des globules rouges. — Les globules sont remarquables par la grande variabilité de leur forme et de leur volume. Les globules nains y coudoient les globules géants qui atteignent presque le volume des leucocytes; la plupart sont pâles et peu riches en hémoglobine. Le contour en est souvent irrégulier et déformé. Ils sont allongés, étirés, renflés en massue. On ne constate pas de vacuoles dans leur intérieur.

Les globules rouges à noyau sont très nombreux, la plupart appartiennent au type mégaloblastique; quelques-uns sont des normoblastes. Le noyau est souvent volumineux, occupe au moins les trois quarts de la surface globulaire; chez certains il est plus petit, cortical ou excentrique. Un certain nombre de ces noyaux sont en voie de division directe. Ces globules nucléés sont assez riches en hémoglobine. Leur nombre suit une marche décroissante à mesure que la maladie va s'aggravant. Dans les premières préparations il y en a 10 à 12 %, dans les secondes 5 à 6 %; enfin dans les troisièmes 3 à 4 %.

Etude des globules blancs. — Leur nombre n'en paraît pas accru, il n'y a pas de leucocytose. Ce qui frappe c'est la rareté des polynucléaires qui atteignent à peine 20 %, tandis que les mononucléaires représentent bien les 80 % des leucocytes. Les noyaux d'ailleurs se fixent mal et se colorent d'une façon diffuse. Dans aucune de nos préparations nous n'avons constaté la présence de granulations éosinophiles.

Voici les résultats de l'examen des globules blancs :

	Lymphocytes	Grand mononucléaires	Polynucléaires	Intermédiaires	Eosinophiles
1 ^{re} Prise.	64	30	4	2	0
2 ^e Prise.	42	51	6	0	1
3 ^e Prise.	58	37	3	2	0

Dans la moëlle osseuse : Lymphocytes : 98.

Grands mononucléaires hémoglobinifères : 2.

Examen anatomo-pathologique. — L'autopsie est pratiquée le 23 janvier; 24 heures après la mort. Le cadavre est en bon état de conservation, très anémique. Le thorax est ouvert, les *poumons* sont enlevés et examinés. Sur les plèvres viscérale et pariétale on note de petites hémorragies très superficielles assez larges, au niveau de la base. Aux deux sommets il existe des adhérences et des lésions de tuberculose *ancienne cicatrisée* avec des tubercules fibreux et calcifiés. Tout le parenchyme des deux poumons est œdémateux; à la coupe de l'un d'eux il s'écoule une sérosité incolore, dans l'autre, l'œdème est hématique.

Il n'y a pas de ganglions engorgés dans le *médiastin*. Pas de *thymus*, le corps thyroïde est normal.

Le *cœur* pèse 330 grammes. Le péricarde contient environ 290 grammes de liquide incolore. Sur les deux feuillets se montrent des hémorragies ponctuées superficielles. Les cavités droites sont dilatées et on fait pénétrer largement trois doigts à travers l'orifice tricuspide. Pas d'hémorragie sous l'endocarde. Rien au niveau des orifices, ni au niveau de l'endartère aortique. A la coupe du myocarde on constate des hémorragies sous-péricardiques et intra-musculaires. Le muscle est pâle, décoloré. Sur les piliers, nous trouvons l'aspect bigarré de la dégénérescence graisseuse.

Dans la *cavité péritonéale* il n'y a pas de liquide. Pas d'hémorragies superficielles sur les feuillets de la séreuse.

L'*estomac* a des parois souples, sa muqueuse n'est pas atrophiée et on constate seulement à sa surface quelques

suffusions sanguines disséminées. Il en est de même sur toute l'étendue du duodénum et de la première partie du jéjunum.

Le *gros intestin* présente intérieurement, à 20 centimètres au-dessous de la valvule de Bauhin, un volume restreint, de moitié inférieur à celui de l'intestin grêle et le conserve ainsi jusqu'à l'anus. Sous l'influence d'un courant d'eau sous pression, on le voit reprendre son volume normal, sauf au niveau de l'S iliaque, en deux points seulement. La surface extérieure du côlon présente quelques marbrures noires. L'intestin est lavé, il ne contient pas de sang.

A l'ouverture du gros intestin, on constate à 20 centimètres environ au-dessous de la valvule iléo-cœcale des lésions des follicules clos qui sont plus saillants, noirs; certains offrent des ulcérations cratériformes, irrégulières, peu profondes.

Ces ulcérations occupent la deuxième portion du côlon ascendant et le côlon transverse. Aux deux points rétrécis de l'S iliaque la muqueuse est plissée, froncée, sans présenter de lésions notables.

La rate est grosse, dure, rouge à la coupe, augmentée de poids (420 gr.). La surface de section donne nettement avec le sulfure d'ammonium la réaction brune du pigment ferrique.

Le foie pèse 1800 grammes. Il est assez gros, mou, de coloration jaune pâle, d'aspect graisseux. Sur la coupe le sulfure d'ammonium détermine une réaction intense.

On ne trouve rien du côté des voies biliaires.

Les capsules surrénales ne présentent aucune lésion.

Le pancréas (120 gr.) est un peu gros, pâle.

Les reins sont très anémiques, décolorés. Leur capsule se laisse facilement détacher.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — A l'autopsie nous avons recueilli des fragments de la plupart des organes. Ces fragments ont été fixés soit par l'alcool, soit par le liquide de Müller, coupés après incision dans la paraffine et colorés avec l'hématéine alunée et avec l'éosine. Plusieurs morceaux du foie et

du cœur ont été traités par l'acide osmique, pour la recherche de la dégénérescence graisseuse.

Le foie présente des altérations profondes qui sont de divers ordres :

a) Au sein des lobules apparaissent des amas de forme assez irrégulière, parfois arrondie et d'étendue variable, qui tranchent par leur moindre coloration sur le tissu environnant. Ces amas correspondent le plus souvent à la coupe d'une veine centrolobulaire, qui en occupe la partie moyenne. A ce niveau, les cellules hépatiques sont pâles, colorées en rose léger par l'éosine, diminuées de volume et déformées, présentant dans leur intérieur, des vacuoles et un fin sablé de pigment noir. Leurs noyaux ont perdu leur réaction chromatique. Les travées cellulaires sont partiellement dissociées et l'architecture trabéculaire n'y est plus reconnaissable.

Entre les cellules circulent de grands capillaires remplis de globules rouges et de leucocytes. Autour de ces vaisseaux on aperçoit quelques grêles fibrilles conjonctives.

Ce sont là des îlots dont la fréquence avait frappé Hanot et Legry qui les décrivent comme des amas de cellules atrophiées. M. Bret qui les retrouve dans le foie du cas d'anémie pernicieuse qu'il publia en 1897, nota leur siège centro-lobulaire et la coexistence d'une ectasie des vaisseaux sus-hépatiques. Il pensa que ces lésions relevaient de la gêne de la circulation en retour et constituaient un début de cirrhose cardiaque. C'est à cette opinion que d'après la description précédente, nous devons aussi nous rattacher.

b) Les espaces portes se font d'emblée remarquer par une énorme infiltration leucocytaire. Il s'agit surtout de leucocytes mononucléaires. Cette infiltration est diffuse ou du moins sans systématisation apparente périvasculaire ou péri-biliaire. En tout cas nous notons la présence de quelques néo-canalicules biliaires.

c) Entre ces deux zones centrale et périphérique que nous venons de décrire, le lobule apparaît avec des modifications profondes, l'architecture trabéculaire se dessine nettement,

mais les travées sont séparées par des capillaires volumineux dont l'épithélium est gonflé ou desquamé et qui contiennent de nombreux globules blancs. En certains points, ceux-ci forment des amas, parfois assez volumineux pour rappeler complètement les petits nodules infectieux décrits par Gastou dans le foie infecté (th. de Paris, 1893).

Les cellules hépatiques ont gardé un noyau bien colorable, mais leur protoplasma présente des vacuoles et presque toujours un certain nombre de fines granulations noires.

Sur les fragments de foie traités par l'acide osmique, on note dans la plupart des cellules hépatiques de grosses granulations noires qui révèlent la dégénérescence graisseuse de l'organe et qui sont bien distinctes du pigment ferrique. Celui-ci apparaît surtout nettement dans les préparations fixées par l'alcool et soumises pendant quelques minutes à l'action du sulfure d'ammonium.

Nous n'avons pas obtenu, avec le violet de méthyle, la réaction caractéristique de la dégénérescence amyloïde.

La rate offre peu de lésions. Néanmoins on y remarque :

a) Que les globules rouges qu'elle contient sont très altérés ; beaucoup sont détruits (et cela sur les préparations fixées par le liquide de Müller). C'est là un fait qui est bien évidemment en rapport avec la grande altérabilité des hématies au cours de l'anémie pernicieuse.

b) Les corpuscules Malpighi paraissent atrophiés ou raréfiés et pour la plupart ne ressortent pas sur le tissu réticulé ambiant.

Le pancréas n'offre pas d'altérations notables, signalons pourtant l'absence de pigment ferrique.

Nous n'avons, non plus, rien trouvé à remarquer dans l'examen d'un *ganglion lymphatique* axillaire légèrement hypertrophié.

Les capsules surrénales présentent dans leur substance corticale un certain degré de sclérose jaune. En outre, tant au niveau de la zone glomérulaire que de la zone réticulaire, un

certain nombre de cellules épithéliales paraissent altérées avec formation de vacuoles dans leur intérieur.

Les reins offrent des lésions manifestes portant soit sur leurs épithélium, soit sur leur tissu conjonctif. Les tubuli ont une lumière élargie, contenant des débris granuleux, et sont tapissés par un épithélium bas dont les noyaux se colorent d'ailleurs assez bien. Il en est de même des tubes de Henle. Mais il est assez difficile de faire à ce point de vue la part des lésions cadavériques. Dans les voies d'excrétion, on trouve quelques rares et gros cylindres hyalins. Nous n'avons pu déceler de traces de pigment ferrique.

Les lésions interstitielles sont manifestes. Les tubes sont séparés par un tissu conjonctif lâche, assez jeune, riche en leucocytes. En certains points, il existe même de véritables foyers de leucocytose. Ceux-ci sont surtout abondants et volumineux au voisinage des vaisseaux. Les glomérules sont rétractés, présentant une sclérose marquée. Pas de dégénérescence amyloïde.

Intestin : Nous avons pratiqué des coupes au niveau d'une des ulcérations du gros intestin. Celle-ci apparaît, à l'examen microscopique, très nette, bordée de chaque côté par la muqueuse. Sur ses bords s'arrête la muscularis mucosal. Cette ulcération, peu profonde, a son fond constitué par la sous-muqueuse épaissie au sein de laquelle est une abondante infiltration de leucocytes. Les vaisseaux y sont nombreux et ne paraissent pas altérés. On ne trouve ni cellules géantes, ni formations quelconques rappelant un tubercule. Il s'agit en somme d'une ulcération *banale*.

Cœur : Le myocarde nous offre des altérations analogues à celles décrites par Bret. Ces altérations siègent uniquement sur la fibre musculaire. Sur les préparations obtenues après fixation par le liquide de Müller osmiqué, on constate superficiellement un épaississement de la couche graisseuse sous-péricardique. En outre, on trouve dans un assez grand nombre de fibres quelques grains colorés en noir par l'acide osmique.

Il y a donc, dans ce myocarde un certain degré, d'ailleurs assez faible, de dégénérescence grasseuse.

Mais il existe d'autres lésions plus importantes, qui apparaissent surtout nettement sur les coupes des piliers : les noyaux sont très volumineux, irréguliers, déformés, parfois d'aspect mûriforme. L'atrophie hyperplasmique se montre bien visible avec l'augmentation de l'aire périnucléaire de protoplasma nutritif et séparation nette des fibrilles contractiles, ce qui donne sur les coupes parallèles à la direction de la fibre une exagération de la striation longitudinale.

Un grand nombre de fibres contiennent des vacuoles ordinairement volumineuses.

En somme ce myocarde est frappé de profondes lésions parenchymateuses.

Moëlle osseuse : A l'autopsie nous avons prélevé un peu de moëlle osseuse rouge que nous avons traitée de la même façon que les globules sanguins. On note dans nos préparations une assez grande quantité de cellules hémoglobinifères de grandes dimensions pourvues d'un noyau et bien plus grandes qu'aucun des globules rouges nucléés, trouvés dans le sang circulant. On y trouve en outre quelques globules rouges ordinaires et un grand nombre de leucocytes. Il n'y a pas de cellules éosinophiles.

OBSERVATION IV

(Extraite de la communication de MM. BARJON et CADE, à la Société médicale des hôpitaux de Lyon, décembre 1902)

D..., âgée de 23 ans, sans profession, entre le 26 février 1901, dans le service de la clinique de M. le professeur Boudet, alors suppléé par M. le professeur agrégé Pic.

L'interrogatoire nous donne les renseignements suivants : Mère vivante, 60 ans. Père mort à 42 ans d'affection indéterminée. Mariée depuis 4 ans. Deux enfants en bonne santé, le dernier est né le 10 janvier (accouchement à la Maternité de l'Hôtel-Dieu). Jamais de maladie.

Réglée à 13 ans, toujours irrégulièrement. Leucorrhée abondante ; elle a toujours été un peu pâle, sujette aux palpitations et à la dyspnée d'effort.

Elle a eu de l'œdème des jambes à la fin de sa dernière grossesse, elle n'a pas nourri son dernier enfant.

La malade a toujours gardé le lit depuis sa sortie : elle était très faible, avait des malaises, des frissons, des vertiges et ne pouvait se tenir sur ses jambes. Pas de céphalée. Depuis quelques jours elle tousse beaucoup, mais elle n'a jamais craché de sang.

Constipation habituelle. Elle a vomi il y a quelques jours et elle a eu pendant 3 ou 4 jours avant son entrée un peu de diarrhée.

A son entrée la malade présente une facies pâle, de teinte cireuse. Les muqueuses sont absolument décolorées, on remarque un œdème mou et blanc périmalléolaire et des mains. Voix un peu rauque. Muguet à la langue et à la joue.

Le cœur a sa pointe dans le 5^e espace. Battements énergiques et très rapides (144). A la pointe, souffle systolique bref, rude, se propageant un peu vers l'aisselle, précédé d'un léger frémissement présystolique. Le souffle est variable suivant les moments d'auscultation. Dans le 2^e espace intercostal gauche, souffle systolique intense que l'on entend aussi un peu à droite. Ce souffle diminue beaucoup dans la position assise.

Pouls plein, vibrant.

Souffle continu à renforcement systolique dans les vaisseaux du cou. Souffle mastoïdien, temporal, oculaire. Léger reflux veineux.

Dans tout le *poumon* quelques râles sous-crépitants fins et sibillances. Au sommet gauche, en avant et en arrière, obscurité respiratoire, un peu de souffle.

Abdomen : ballonnement, diarrhée, douleur post-prandium. L'abdomen est indolore.

Rate hypertrophiée à la percussion. Diamètre longitudinal : 9 centimètres, transversal : 5 centimètres. Douleur à la pression.

Sang: un premier examen pratiqué à la Maternité montre un sang pâle, décoloré, tachant à peine le linge. Le nombre des globules rouges est de 1.282.000.

Le 27 février on constate qu'il n'y a pas d'hémorragies rétinienne.

La *température* a toujours été élevée depuis l'entrée de la malade oscillant entre 38° et 40°; avec une élévation jusqu'à 40° 5, le 2 février à la suite d'une injection de 300 cmc. de sérum artificiel. Une seconde exacerbation se produit le 17 (40°) et une troisième le 24 (40°).

Rien d'anormal du côté des *urines*.

Le *traitement* employé depuis l'entrée à l'hôpital a consisté en :

Cacodylate de soude, protoxalate de fer, inhalations d'oxygène, moëlle osseuse de veau (50 gr.). Repos au lit.

Le 13 mars, la malade présente une amélioration considérable. Les œdèmes ont très diminué; le teint, au niveau des extrémités digitales, des lèvres et des conjonctives est plus rosé. Le pouls est à 96. Disparition des souffles vasculaires. Réapparition des forces. L'amélioration a été constatée par une nouvelle numération des globules faite le jour de l'administration de moëlle de veau. La malade sort guérie de l'hôpital.

Voici les résultats des *examens du sang* :

28 février 1901. — Globules rouges 530.100.

Cellules nucléées 7.750.

Globules blancs polynucléaires 71, dont
1 éosinophile.

Globules blancs mononucléaires 29.

Nombreux globules rouges à noyau, dont quelques-uns en voie de division directe. Hématoblastes de Hayem, assez nombreux, facilement reconnaissables. Beaucoup de globules géants anémiques, globules nains, globules vacuolés nombreux. Il n'y a presque pas de globules présentant une forme régulièrement arrondie.

3 mars. — Globules rouges 483.600.

Globules nucléés 9.300.

7 mars. — Globules rouges 951.700.

Globules nucléés 9.300.

Hémoglobine 2,5 à 2,25 %.

Valeur globulaire : $\frac{27,7}{25} = > 1$ ou $\frac{25}{25} = 1$.

Les globules rouges à noyau ont beaucoup augmenté 1/350°.

Polynucléaires : 61,5 %. Mononucléaires : 34,5 %. Lymphocytes : 1. Eosinophiles : 3.

10 mars. — Sang plus rouge et plus abondant :

Globules rouges 1.162.500.

Globules nucléés 13.950.

Les formes de moyenne grandeur sont plus nombreuses que dans les examens précédents.

Polynucléaires 75 %.

Mononucléaires 25 %.

20 mars. — Globules rouges 1.791.000.

Globules blancs 7.075.

24 avril. — Globules rouges 3.335.000.

Globules blancs 10.850.

Le pourcentage des globules blancs donne :

Polynucléaires 63,4 % dont 3,6 % d'éosinophiles.

Mononucléaires 36,6 % dont 3 % de lymphocytes.

BIBLIOGRAPHIE

ASKANAZY, 1895. — Ueber Bothriocephalus-Anämie und die prognostische Bedeutung der megaloblasten im anämischen Blut.

Zeitschrift f. Klin. Medicin, 1895.

BARJON et CADE, 1900. — Un cas d'anémie pernicieuse, Lyon.

BARJON et CADE, 1902. — Lyon Médical n° 38, 1900.

Société médicale des hôpitaux de Lyon. Décembre 1902.

BATTISTINI et ROVERE, 1898. — Experimentelle Beobachtungen über anämien, hervorgebracht durch Vergiftung mit Pyrocin. Centrablatt f. Allg. Path. u. path. anat., 1898.

BATUT, 1879. — Anémie grave d'origine puerpérale (Th. Paris, 1879).

BERNHEIM, 1879. — Anémie pernicieuse puerpérale. Revue médicale de l'Est, 1879, p. 687.

BIERMER, 1872. — Correspondenzblatt für schweizerische Aerzte, n° 1.

BLOCH et HIRSCHFELD, 1901. — Ueber die weissen Blutkörperchen im Blut und im Knochenmark bei der Biermerschen progressiven Anämie. Berliner Klin. Woch., 1901, p. 1014.

- BORODOULINE, 1600. — Sur l'anémie causée par l'empoisonnement par le pyrogallol.
Arch. russes de Pathologie, de médecine clinique et Bactériologie, 1900.
- BOUVERET, 1893. — Traité des maladies de l'estomac, 1893.
- BRET, 1897. — Remarques sur l'étiologie et l'anatomie pathologique de l'anémie pernicieuse.
Province médicale, 11 décembre 1897.
- BRET et CADE, 1902. — Contribution à l'étude du foie dans l'anémie pernicieuse progressive protopathique.
Lyon médical, 1902.
- BUSSENIUS, 1901. — Beitrag zur Frage der aetiologie der progressiven perniciosen Anæmien.
Zeitschr. f. Kl. med., 1901.
- BYROM-BRAMWELL, 1899. — Anaemia and diseases of the ductless glands. Edinburgh, 1899.
- CAHN et V. MEHRING, 1886. — Die säuren des gesunden und Kranken Magens, Deutsch. Arch. f. Klin. med., 1886.
- CHABRUT, 1889. — Etude critique sur l'anémie pernicieuse progressive, Th. Paris, 1889.
- CHARRIN et GUILLEMONAT, 1901. — Les anémies et les modifications humorales de la grossesse (compte rendu de l'Académie des Sciences, juillet 1901.)
- J. COURMONT et ANDRÉ, 1902. — Un cas d'anémie pernicieuse à Botriocéphale. Soc. med. des hôpitaux de Lyon, 21 novembre 1902.
- COLLET, 1899. — La valeur globulaire comme signe d'anémie pernicieuse. 5^e Congrès de médecine de Lille, juillet 1899.
- CROCQ, 1895. — Etude anatomo-pathologique de la moelle osseuse dans l'anémie pernicieuse progressive.
Académie de Médecine de Belgique, 23 février 1895.
- EHRlich, 1892. — Ueber schwere anämische Zustände.
IX Congress f. innere med. 1892.
- EHRlich und LAZARUS, 1898. — Die anämie. Nothnagels specielle Pathologie und therapie. Bd. VIII. Wien 1898.

- EICHHORST, 1876. — Centralblatt f. die méd. Wissensch. juin 1876.
- EICHHORST, 1878. — Die progressive perniciöse anämie. Leipzig 1878.
- EICHHORST, 1886. — Pathologie und thérapeutique, T. IV.
- ENGEL, 1900. — Ueber einen Fall von perniciöser anämie mit gelbem Knochenmark in den Epiphysen. Zeitsch., f. Klin. med. 1900. Bd. 40.
- EWALD, 1896. — Vorstellung eines Falles von Botriocephalus Anaemie. Berliner klin. Woch. 1896.
- FABER et BLOCH, 1900. — Ueber die pathologischen Veränderungen am Digestionstractus bei der perniciösen Anaemie und über die Sog. Darmatrophie. Zeitschr. f. klin. Med. 1900. Bd. 40.
- FENWICK, 1877. — Lecture on atrophy of the stomach. The Lancet, 1877.
- FRANKENHAUSER, 1883. — Ueber die Aetiologie der pernicious Anämie Centralblatt f. die med. Wissensch., 1883.
- GALLIARD, 1895. — Les anémies essentielles. Médecine moderne, 19 janvier 1895.
- GAUDIN, 1897. — Considérations sur l'anatomie pathologique et l'étiologie de l'anémie pernicieuse progressive. Thèse de Lyon, 1897.
- GILBERT et GARNIER, 1899. — De l'hyperhépatie dans l'anémie pernicieuse. Société de Biologie, 29 juillet 1899.
- GABRITCHEWSKY, 1891. — Klinische hematologische Notizen. Arch. f. exp. Pathologie u. Pharm. 1891. Bd. 28.
- GRAWITZ, 1898. — Über Begriffsbestimmung, Ursachen, und Behandlung der progressiven perniciösen Anämie. Berliner klin. Woch.
- GRAWITZ, 1900. — Die Bedeutung und experimentelle Erzeugung körniger Degenerationen in den rothen Blutkörperchen. Berliner klin. Woch., 1900.
- GRAWITZ, 1901. — Origine enterogène de l'anémie pernicieuse. Berliner kl. Woch. 1901.

- GRAWITZ, 1896. — Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1896.
- GRILLON, 1899. — Thèse de Paris, 1899.
- GROEFE, 1880. — Rapports de l'anémie pernicieuse avec la grossesse. Centrabl. f. Gynécologie, juin 1880.
- HAMEL, 1902. — Sur un cas remarquable d'anémie pernicieuse. Deutsche klin. Woch. 1902. N° 17.
- HAYEM, 1899. — Du sang et de ses altérations anatomiques.
- HAYEM, 1890. — Des pseudo-parasites du sang dans l'anémie extrême.
- HAYEM, 1900. — Leçons sur les maladies du sang, recueillies par E. Parmentier et R. Bensaude.
- HERRICK, 1896. — Journal of the american association.
- HUNTER, 1888. — An investigation into the pathology of pernicious Anaemie. Lancet 22 septembre et 6 octobre.
- HUNTER, 1893. — Leçons sur la physiologie et la pathogénie de la destruction du sang. Gazette médicale, 1893.
- HUSSON, 1895. — De l'anémie grave dans la grossesse. Th. de Paris, 1895.
- KLIMENKO, 1895. — Untersuchungen über die Verbreitung der Helminthen in Finland. Dissertation. St-Petersburg 1895.
- KÖRMÖCZI, 1902. — Peut-on, par l'examen hématologique, faire le diagnostic de l'anémie pernicieuse? Deutsche Med. Woch. 2 janvier 1902.
- LAZARUS, 1896. — Société de Médecine Berlinoise. 4 et 11 mars. Deutsche Med. Woch. 1896, n° 23.
- LENOBLE, 1897. — Contribution à l'étude des lésions médullaires dans l'anémie pernicieuse progressive protopathique et dans les anémies symptomatiques de l'adulte. Revue Médicale, 1897.
- LÉPINE, 1876. — Bulletin de la Société des hôpitaux de Paris. Juillet 1876.
- LÉPINE, 1877. — Revue de Médecine et de Chirurgie. P. 130.
- LÉPINE, 1886. — Anémie progressive avec paralysie des extenseurs.
- LÉPINE, 1891. — Revue de Médecine. Gazette hebdomadaire.

- LÉPINE, 1899. — Société de Médecine de Lyon, 24 juillet.
- LÉPINE et MOUÏSSET, 1889. — Lyon Médical, 1889.
- LITTEN, 1899. — Über basophile Körnungen in rothen Blutkörperchen. Deutsche Med. Woch.
- MANZ, 1875. — Veränderungen in der Retina bei Anaemia progr. pern. Centrablatt f. d. Med. Wiss. n° 40.
- MEYER, 1889. — Anémie pernicieuse guérie par un seul lavage de l'estomac. Corresp. Blatt. 1^{er} juin.
- MÖLLER, 1897. — Studier ofver de histologiska förändringarna i digestionskanalen vid den perniciösa anämin och särskildt vid bothriocephalus anämin. Helsingfors. 1897.
- MOUÏSSET, 1891. — Etude sur le carcinome de l'estomac. Revue de Médecine.
- NOTHNAGEL, 1879. — Cirrotische Verminderung des Magens und schwund der Labdrüsen unter dem Klinischen Bilde der perniciösen anämie. Deutsche Arch. f. Klin. Med. Bd. 93.
- V. NOORDEN, 1892. — Verhandlung d. Gesellschaft. d. Charité. Annalen. Bd. 16.
- PEPPER, 1875. — Progressive pernicious Anaemia. American Journal of the Med. Sciences.
- PERROUD, 1865. — Polystéatose viscérale. Lyon Médical.
- PLANCHARD, 1888. — De l'anémie pernicieuse progressive. Th. Paris.
- PLICOT, 1895. — Contribution à l'étude de la pathologie et au diagnostic de l'anémie pernicieuse progressive des femmes enceintes. Th. Paris.
- QUINCKE, 1877. — Weitere Beobachtungen über perniciöse Anaemie. Deutsche Arch. f. Klin. Med.
- RECZEH, 1902. — Über perniciöse Anaemien. Berliner Klin. Woch. n° 29 et 30.
- REYHER, 1886. — Beiträge zur ætiologie und Heilbarkeit der perniciösen Anaemie. Deutsche Arch. f. Klin. Med. Bd. 39.
- RICKLIN, 1877. — Anémie pernicieuse progressive. Th. Paris.

- ROSENQVIST, 1901. — La destruction des albumines dans les anémies. Berlin. Kl. Woch, 24 juin.
- RUNEBERG, 1881. — Zur Kenntniss der sog. progressiven perniciosösen Anämie. Deutsche arch. f. Kl. Med. Bd. 41.
- SANDOZ, 1887. — Beitrag zur pathologie und therapie der perniciosösen Anämie. Korrep. Blatt. f. Schweiz. Aerzte, n° 17.
- SCHAUMANN, 1900. — Die perniciöse Anämie im Lichte der modernen Gifthyothèse, Samml., Klin., Vorträge, Leipzig, 1900.
- SILBERMANN, 1886. — Zur pathogenese der essentiellen Anämien. Berliner Klin., Woch.
- STRAUSS et ROHNSTEIN, 1901. — L'état du sang dans les anémies.
Berlin, Hirschwald, 1901.
- STRAUSS, 1900. — Résorption et nutrition dans l'apepsie gastrique, surtout dans l'anémie pernicieuse. Zeitschr., f. Klin. med.
- TALLQVIST, 1900. — Über experimentelle Blutgiftanämien.
Berlin, 1900.
- TROUSSEAU, 1885. — Cliniques. T. III.
- VALUDE, 1895. — Les hémorragies rétinienes. Med. moderne.
- VINCENZO, 1900. — Constatations anatomo-pathologiques sur les altérations du sympathique dans l'anémie pernicieuse. Gazz. degli ospitali et del clin., n° 14.
- ZOELLER, 1876. — Anémie pernicieuse progressive.
Th. de Paris.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	7
CHAPITRE PREMIER. — Qu'est-ce que l'anémie perni- cieuse progressive ?	18
CHAPITRE II. — Le tube digestif et le foie dans l'anémie pernicieuse progressive.....	32
CHAPITRE III. — Rôle de l'élément entéro-hépatique dans la pathogénie de l'anémie pernicieuse progressive..	50
CONCLUSIONS.....	56
OBSERVATIONS.....	58
BIBLIOGRAPHIE.....	81

